Aus dem Pathologischen Institut des
Städt.Krankenhauses Moabit
Dirigierender Arzt: Professor Dr.med.Karlferdinand KLOOS

und

aus der Chirurgischen Universitätsklinik der
Freien Universität Berlin
damaliger Direktor: Professor Dr.med.Fritz LINDER

HISTOLOGISCHE LUNGENVERAENDERUNGEN BEI DER RATTE DURCH SUBAKUTE KOHLENSAEURE-VERGIFTUNG.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Vorgelegt von

Robert C z o c z e k

aus Novisad

1965

Aus dem Pathologischen Institut des
Städt.Krankenhauses Moabit
Dirigierender Arzt: Professor Dr.med.Karl Ferdinand KLOOS

und

aus der Chirurgischen Universitätsklinik der
Freien Universität Berlin
damaliger Direktor: Professor Dr.med.Fritz LINDER

HISTOLOGISCHE LUNGENVERAENDERUNGEN BEI DER RATTE DURCH SUBAKUTE KOHLENSAEURE-VERGIFTUNG.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Vorgelegt von

Robert C z o c z e k

aus Novisad

Dekan: Professor Dr.med. Adalbert L o e s c h k e

Referent: Professor Dr.med. Karlferdinand K l o o s

Korreferent: Professor Dr.med. Wilhelm M a ß h o l t

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 11. Mai 1965

INHALTSVERZEICHNIS:

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	MATERIAL UND METHODE	4
III.	BEFUNDE UND ERGEBNISSE	8
	A. Klinische Befunde	8
	B. Ergebnisse der Gasanalyse	13
	C. Ergebnisse der histologischen Untersuchung	18
	Ort der Veränderungen und qualitative Auswertung	18
	Der quantitative Vergleich der Lungenveränderungen	32
	Die zeitliche Manifestation der Lungenveränderungen im Vergleich zum Partialdruck der Kohlensäure im Pneumoperitoneum der Versuchstiere	33
IV.	DISKUSSION	42
	A. Die Wirkung der Kohlensäure	42
	B. Die Wirkung von Diamox	56
	C. Die Wirkung des Natriumbikarbonates	61
	D. Die Beziehungen zum Blutgerinnungssystem	63
V.	ZUSAMMENFASSUNG	69
VI.	ABBILDUNGEN UND TABELLEN	72
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	82

I.

EINLEITUNG

Die Wirkung der Kohlensäure auf den Organismus fand schon zu Beginn dieses Jahrhunderts viel medizinisch-wissenschaftliches Interesse. Bei Unfällen in Gärbetrieben, sowie in der Wehrmedizin spielt sie eine besondere Rolle. Außerdem ist die Wirkung der Kohlensäure im Hinblick auf die Zwischenfälle bei künstlicher Beatmung während einer Narkose oder in der eisernen Lunge von besonderer Bedeutung.

Der pathologische Effekt der CO_2 gewann an Aktualität ferner im Zusammenhang mit der Klinik und Pathologie der Neugeborenenasphyxie. HOCHHEIM stellte 1903 bei solchen asphyktischen Neugeborenen charakteristische Veränderungen in den Lungen fest, nämlich eine massive Blutanschoppung der Gefäße und Kapillaren, eigenartige, homogene Pseudomembranen der Ductus- und Alveolarwand, sowie einen Zellreichtum der stark verbreiterten Lungensepten bei ausgedehnter Atelektase.

Später wurden diese Erscheinungen als einheitliches Krankheitsbild zusammengefaßt (JOHNSON, MEYER). Seither spricht man meist von "pulmonalen hyalinen Membranen" (PHM). Pathogenese und Aetiologie dieser Veränderungen blieben bis heute ungeklärt. Es wurde zunächst vermutet, daß das Material der Pseudomembranen sich aus aspirierten Fruchtwasserbestandteilen zusammensetze (FARBER und SWEET, AHVENEINEN, BLYSTAD und LANDING und SMITH, SNYDER, STEINHARTER). Der Versuch, dies experimentell zu beweisen, scheiterte jedoch. Gegen diese Theorie spricht auch der Umstand, daß Fruchtwasser bei allen Neugeborenen in einem gewissen Ausmaß aspiriert wird, ohne daß solche Lungenveränderungen in Erscheinung treten (DAVIS und POTTER).

Außerdem konnten "PHM" auch in mißgebildeten Lungenteilen ohne Verbindung mit der Luftröhre beobachtet werden (PIPER und KLEPPE).

An der "endogenen" Entstehung der "PHM" wird heute kaum noch gezweifelt (TESSERAUX, WEBER, REUTTER u.a.). Man nimmt durchweg an, daß es sich um Ausschwitzung von Blutplasma aus den Kapillaren der Alveolar- und Ductuswand handele. GITLIN und CRAIG hatten nämlich mittels Fluoreszein-Antikörpermethode die Anwesenheit von Fibrin in den "PHM" nachweisen können. Aehnliche Schlüsse schienen die elektronenmikroskopischen Untersuchungen von v.BREEMEN und Mitarbeitern zuzulassen; auf ihren Bildern erkennt man in den Gerinnseln die für Fibrin charakteristischen 220 Å-Perioden. Neuerdings konnte auch lichtmikroskopisch der endogene Ursprung des in die Alveolarlichtungen ergossenen Materials eindeutig nachgewiesen werden (KLOOS und WULF); histochemisch gelang auch der Nachweis von Mucopolysacchariden und Glucoproteiden, deren Herkunft aus dem Blutplasma wahrscheinlich ist. Sehr ähnliche Veränderungen wurden auch zum Beispiel bei manchen Fällen von interstitieller Pneumonie (ROULET), bei progressiven Lungenfibrosen verschiedener Genese, sowie bei Pneumonien unter besonderer immunbiologischer Reaktionslage (FRISCAY v.TELBISZ, LAPP und MALECH u.a.) gefunden. Auch bei diesen Krankheiten ist die Entstehung von "PHM" nur als Folge einer gestörten Permeabilität am Lungenhistion, also im Sinne der "endogenen" pathogenetischen Theorie zu verstehen.

1947 brachte MEESSEN diese Lungenveränderungen mit einer Hyperkapnie, d.h. mit einer krankhaften Steigerung der Kohlensäurekonzentration im Organismus in Beziehung. Er beobachtete typische "PHM" bei Kaninchen, die mit Kohlensäure-Luftgemischen unterschiedlicher Konzentration und verschieden lange Zeit beatmet wurden.

ZINCK und KLEIN erzielten gleichartige experimentelle Ergebnisse bei Meerschweinchen. KLOOS, MALORNY und WULF konnten bei Meerschweinchen ebenfalls regelmäßig, seltener bei Ratten, "PHM" erzielen, wenn bei den Tieren längere Zeit ein erhöhter Kohlensäurepartialdruck im künstlich angelegten Pneumoperitoneum bestand, entsprechend dem Verhalten der Blutgase im venösen Schenkel von Gewebskapillaren. Damit waren die älteren Vorstellungen über die Entstehung der "PHM" bei einer subakuten Sauerstoffvergiftung offenbar widerlegt. PICHOTKA, LIEBEGOTT, PICHOTKA und KUEHN hatten nämlich die Pseudomembranen auf eine primäre Nekrose des Alveolarepithels zurückgeführt, die ihre Entstehung der direkten Einwirkung von molekularem O_2 hoher Konzentration verdanken sollten. Die Entwicklung von "PHM" bei der subakuten Sauerstoffvergiftung erklärt sich aber, wie auch die Gasanalysen von KLOOS, MALORNY und WULF für diese Versuchsanordnung bewiesen, durch die gleichzeitig infolge des "BOHR-Effektes" eintretende Hyperkapnie.

Auch vonseiten amerikanischer Autoren liegen entsprechende Beobachtungen vor (DE und ANDERSON). Der sich dabei abspielende histogenetische Mechanismus ist allerdings noch völlig ungeklärt.

SCHULZ beobachtete bei Kohlensäure-Versuchen in der Lunge von Kaninchen und Ratten elektronenmikroskopisch eine hydropische Degeneration der Mitochondrien der Alveolarepithelien, sowie eine progressive Alveolarzellnekrose, die durch Versinterung zur Entstehung der "PHM" Anlaß gäbe. Im übrigen bestehe das intraalveoläre Material aus eiweißhaltigem Oedem. Weitere elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Klärung der Histogenese liegen noch von CAMPICHE und Mitarbeitern sowie COTTIER vor.

In neuester Zeit wurden noch von NOWACKI und LESCH Tierversuche mit chronischer Einatmung von Kohlensäure an

Ratten unternommen. Im histologischen Bild der Lungen konnten keine hyalinen Membranen gefunden werden (LESCH). Dies scheint im Widerspruch mit den oben angeführten Ergebnissen zu stehen. Allerdings sind bei diesen Experimenten keine Gasanalysen bei den Versuchstieren vorgenommen worden. Zudem ließen die Lungenbefunde vermuten, daß bei den Versuchstieren einige Zeit vor dem Tode "PHM" bestanden haben. Es ließen sich histologisch gelegentlich klumpige, hyaline Eiweißgerinnsel mit entzündlicher Zellinfiltration auffinden. Es schien daher angezeigt, diese Versuche in der Form zu wiederholen, daß die Tiere der einzelnen Versuchsgruppen zu verschiedenen Zeitpunkten einer histologischen Untersuchung zugeführt werden konnten, und daß zur Zeit der Tötung die Gasverhältnisse im Gewebe kontrolliert wurden. Außerdem sollte der Einfluß sowohl eines kompensierenden Stoffes, wie Natriumbikarbonat, als auch die des Diureticums Diamox auf die, durch die CO_2-Atmung hervorgerufene Azidose untersucht werden.

II.

MATERIAL UND METHODE

Aehnlich, wie in den Versuchen von LESCH und NOWACKI, benutzten wir Atemkäfige, die die freie Bewegung der Versuchstiere gestatteten. Die Käfige wurden zur Erlangung der gewünschten Konzentrationen von Kohlensäure in der Atemluft an Kohlensäure- und Pressluftbomben angeschlossen. Zur Konstanterhaltung des Mischungsverhältnisses wurden Gasrotameter und Reduzierventile in die Leitung eingeschaltet. Anschließend wurde das Gasgemisch durch ein

gemeinsames Rohr in den Käfig so eingeführt, daß es sich von oben her in jede Richtung ausbreiten konnte.

Die 30 cm hohen und breiten Holzkäfige waren 10 cm oberhalb des Bodens mit Drahtgittern versehen, auf denen die Tiere untergebracht waren. Durch das Gitter und den mit Torf abgedichteten Boden hindurch entwich schließlich das Kohlensäure-Luftgemisch, während die Außenluft nicht in das Käfiginnere eindringen konnte. Zur besseren Beobachtungsmöglichkeit des Verhaltens der Tiere bestand die Vorderfront des Käfigs aus einer Glasscheibe, die bei Bedarf nach oben herausgezogen werden konnte. Die Käfige konnten zwar nicht vollkommen abgedichtet werden, aber die Kohlensäure- und Sauerstoff-Konzentration wurde täglich mit der mikrogasanalytischen Methode von SCHOLANDER bestimmt und anschließend korrigiert. So erreichten wir, daß die Durchschnittswerte der Kohlensäure nach dem 1.Tag der "Einschleusung" nur mit maximal 3 Vol.% von der vorgesehenen Konzentration abwich, und daß der Sauerstoffgehalt sich durchweg zwischen 16 und 17,5 % bewegte.

81 junge, weiße Ratten, die von einem gemeinsamen Vater abstammten, und 14-15 Wochen alt waren, eigneten sich besonders für Vergleichszwecke. Zwei Versuchsreihen wurden aufgestellt. Das Durchschnittsgewicht der Ratten betrug 92 g (60-127 g). Um die Auswirkung der CO_2-Atmung und um die modifizierenden Einflüsse des $NaHCO_3$ und des Diamox beurteilen zu können, wurden folgende Versuchsgruppen gebildet:

<u>Versuchsgruppe I:</u>
Alle Tiere tranken reines Wasser.
1. 12 Kontrolltiere
2. 11 Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft
3. 5 Versuchstiere mit 20% Kohlensäure in der Atemluft

Versuchsgruppe II:

Alle Tiere tranken eine 2%ige $NaHCO_3$-Lösung.

1. 9 Kontrolltiere
2. 11 Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft
3. 5 Versuchstiere mit 20% Kohlensäure in der Atemluft

Versuchsgruppe III:

Die Tiere bekamen täglich zusätzlich in Trinkwasser verabfolgt 250 mg Diamox pro kg Körpergewicht, entsprechend ca.25 mg pro Tier.

1. 4 Kontrolltiere
2. 9 Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft

Versuchsgruppe IV:

Die Tiere erhielten Diamox und $NaHCO_3$ verabfolgt (Dosierung wie bei Versuchsgruppen II und III).

1. 5 Kontrolltiere
2. 10 Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft.

Da die Versuchstiere eine plötzliche Aenderung der CO_2-Konzentration in der Atemluft schlecht vertragen hätten, wurde eine 24stündige Uebergangszeit eingeschaltet. Alle 2-3 Tage töteten wir je zwei Versuchstiere und entsprechende Kontrolltiere. Bei der Versuchsgruppe III/2 und IV/2 ergaben sich Schwierigkeiten, weil viele Tiere die Versuchsbedingungen schlecht vertrugen und spontan starben. Darum wiederholten wir den Versuch und begrenzten ihn auf 5 Tage. Bei den anderen Gruppen dauerte der Versuch 16 Tage an.

Zur Fütterung benutzten wir die Standard-Mischung "Record".

Einen Tag vor der Tötung (12-20 Stunden) wurde bei den Tieren ein Pneumoperitoneum angelegt (50 ml), dessen CO_2- und O_2-Gehalt wir dann kurz vor der Tötung mit der mikrogasanalytischen Methode von SCHOLANDER bestimmt haben.

Aus den erhaltenen Werten (in Vol.%) errechneten wir nach Abzug des Partialdruckes des gesättigten Wasserdampfes (50 mm Hg bei einer nach KOCH angegebenen mittleren Körpertemperatur der Ratte von 38,25°C) von 760 mm Hg atmosphärischem Gesamtdruck den Partialdruck der Kohlensäure und des Sauerstoffes.

Vor der Tötung wurde außerdem noch das Harn-pH der Tiere mit dem "Spezial-Indikatorpapier" von MERCK festgestellt. Die Futter- und Trinkmengen wurden täglich, die Gewichtsverhältnisse am Anfang und am Ende des Versuches kontrolliert.

Nach rascher Tötung in Aethernarkose fixierten wir die Lungen in der Sublimat-Formol-Mischung nach STIEVE und in einer Neutralformol-Lösung.

Die Einbettung erfolgte in Paraffin. 5 Mikron dicke Seriengewebsschnitte wurden anschließend der Perjodsäure-SCHIFF-Reaktion mit nachfolgender Gegenfärbung durch Hämatoxylin und Orange-G ausgesetzt. Außerdem färbten wir noch Präparate nur mit Hämatoxylin-Eosin.

III.

BEFUNDE UND ERGEBNISSE

A. Klinische Befunde

Versuchsgruppe I

1. Kontrolltiere:
Die Tiere vernielten sich nach einer kurzen Eingewöhnungszeit ruhig und unauffällig, obwohl zur Zeit des Versuches recht hohe sommerliche Temperaturen vornerrschten. Die Tiere fraßen täglich 15-20 g Standard-Futter ("Record") und tranken 15-20 ml Wasser pro die. Dies hatte zur Folge, daß alle Versuchstiere an Gewicht zunahmen (ein Tier nach 6 Tagen sogar 63 g).

Durchschnittliche Harn-pH: 6,6 (Streuung: 6,0-7,2).

2. Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft:
Im Gegensatz zur Kontrollgruppe waren diese Tiere durch die Kohlensäurezufuhr stark mitgenommen. Bereits zu Anfang des Versuches zeigten sie nach kurzer, vorübergehender Mattigkeit und Schlappheit eine Aktivitätssteigerung und Aggressivität den anderen Tieren gegenüber, auch vermehrte Kratz- und Putztätigkeit. Sie beruhigten sich jedoch mit der Zeit, und die anfängliche Schnappatmung machte einer, zwar noch immer mühevollen, aber bedeutend ausgeglicheneren und ruhigeren Atmung Platz. Es zeigte sich im weiteren Verlauf, daß dies eine Anpassung an die vorherrschenden CO_2-Konzentrationen in der Luft bedeutete, denn sobald die Kohlensäure auch nur kurzfristig erhöht wurde, reagierten die Tiere wiederum mit einer deutlichen Vertiefung der Atemzüge und Benommenheit.

Mit durchschnittlich 10 g Futter pro Tier und Tag zeigte sich eine Fressunlust, die sich bei den meisten Tieren

in einer Gewichtsabnahme (bei einem sogar 29 g) widerspiegelte. Durchschnittlich wurde auch etwa 5-10 ml weniger Wasser getrunken. Nur ein Tier nahm in 16 Tagen 12 g zu.

Harn-pH: Durchschnittlich 6,8, also etwas höher als bei den Leerkontrolltieren (Streuung: 6,0-8,0).

3. Versuchstiere mit 20% Kohlensäure in der Atemluft:
Die Tiere waren anfangs noch erregter als die der vorigen Gruppe. Manche schwitzten stark. Sie griffen sich auch gegenseitig an. Ein Tier fanden wir völlig verstümmelt. Später sah man auch hier Gewöhnungszeichen, wie ruhigere Flankenatmung, Bewegungseinschränkung usw. Die Tiere waren jedoch allgemein in einem schlechteren Zustand als die, die nur 15% CO_2 in der Atemluft ausgesetzt waren. Dies äußerte sich unter anderem auch in der erheblich verminderten Freß- und Trinkmenge und in der ausnahmslosen Gewichtsabnahme(max.14 g).
Harn-pH: Durchschnittlich 6,9 (Streuung: 6,0-7,7).

Versuchsgruppe II

1. Kontrolltiere:
Auffällig war bei dieser Gruppe das starke Schwitzen. Dementsprechend tranken diese Tiere mit maximal 35 ml 2%iger $NaHCO_3$-Lösung doppelt so viel wie die Leerkontrolltiere. Dagegen war die Futtermenge und die Gewichtszunahme annähernd gleich groß (nur ein Kontrolltier nahm in 15 Tagen 68 g zu).

Die Tiere waren nicht aggressiv, sondern benahmen sich ruhig und unauffällig. Müheloses Atmen.

Harn-pH mit 7,7 alkalisch eingestellt (Streuung: 7,0-9,0).

2. Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft:
Ebenso wie die Kontrolltiere dieser Gruppe schwitzten diese Tiere ziemlich stark. Sie tranken zwar durchschnittlich weniger als die obengenannten (20 ml), aber doch noch mehr als die entsprechenden Tiere ohne $NaHCO_3$ in der Trinkflüssigkeit. Demgegenüber fraßen sie recht schwach (10 g), und obwohl drei von ihnen bis zu 14 g zunahmen, konnte allgemein eine eindeutige Gewichtsabnahme registriert werden (max 36 g.)

Auch bei dieser Tiergruppe zeigte sich anfänglich ein sehr ausgeprägtes Erregungsstadium mit gesteigertem Reflexverhalten und Aggressivität. So mußte z.B. ein Tier das sich festgebissen hatte, vorübergehend bis zur Wiedererholung aus dem Käfig geholt werden. Am Anfang des Versuches atmeten die Tiere sehr mühevoll.

Harn-pH war auch hier alkalisch eingestellt. Es betrug durchschnittlich 7,5 (Streuung: 6,7-9,0).

3. Versuchstiere mit 20% Kohlensäure in der Atemluft und Natriumbikarbonat:

Diese Tiere schwitzten ebenfalls sehr stark und tranken mehr als die entsprechenden Versuchstiere der Gruppe I. Die Futtermenge betrug 10-15 g/Tag, also etwas mehr als bei den Tieren, die 20% CO_2 atmeten und nur Wasser zum Trinken erhielten. Auch waren die vorgenannten Tiere etwas munterer als die letzteren, obwohl auch sie deutliche Erregungszustände zeigten. Die Atemtätigkeit war ebenfalls erschwert.

Alle Tiere nahmen eindeutig an Gewicht ab (bis zu 23 g).

Harn-pH mit 7,7 (Streuung: 7,0-8,0) im alkalischen Bereich.

Versuchsgruppe III

1. Kontrolltiere:

Sie verhielten sich klinisch unauffällig und waren weder benommen noch aggressiv. Die Atmung war nicht erschwert. Mit der täglichen Futtermenge von 15-18 g fraßen sie zwar etwas weniger als die Leerkontrolltiere, nahmen jedoch ohne Ausnahme an Gewicht zu (bis zu 50 g in 14 Tagen). Im Durchschnitt tranken sie 20 ml Wasser, so daß jedes Tier gleichzeitig damit ca. 25 mg Diamox erhielt. Obwohl die täglichen Urinmengen nicht gemessen werden konnten, ist es, unter Berücksichtigung der Trinkwassermenge und der Körpergewichtskontrolle, wahrscheinlich nicht zu einer nennenswerten Diurese gekommen.

Harn-pH im Durchschnitt 6,8 (Streuung: 6,4-7,2), also etwas höher als bei den Leerkontrolltieren.

2. Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft und Diamox:

Wie erwähnt, starben in der ersten Versuchsserie 4 Tiere innerhalb von 7 Tagen, sodaß wir neue Tiere in den Versuch nehmen mußten. Auch diese Tiere befanden sich nach höchstens 5 Tagen in moribundem Zustand. Sie atmeten durchweg sehr schwer, waren bewußtseinsgestört und lagen bewegungslos im Käfig. Einzelne Tiere hatten blutunterlaufene Augenlider und zum Teil Blutkrusten an der Schnauze. Allgemein schwitzten diese Tiere sehr stark, rochen urinös und tranken nur wenig, offenbar infolge der Unfähigkeit, das Wasserrohr zu finden (am 1.Tag noch 5-15 ml, am 2.Tag nur mehr 5 ml, dann fast nichts mehr). Die geringe Dosis an appliziertem Diamox reichte jedoch aus, um bei den durstenden Tieren eine schwere Beeinträchtigung aller lebenswichtigen Funktionen herbeizuführen.

Auch die Menge des Futterverbrauches war, während sie am ersten Tag noch 10 g betrug, an den folgenden Tagen erheblich abgesunken. Dementsprechend magerten die Tiere zusehends ab. In 7 Tagen sank das Gewicht um maximal 30 g, also wie bei den Tieren der übrigen Gruppen erst nach 15 Tagen.

Eigenartigerweise zeigte sich eine geringe Besserung im Allgemeinbefinden der Tiere nach dem Anlegen des Pneumoperitoneums. Am Ende des Versuches waren die Tiere jedoch alle so ausgetrocknet, daß beim Verblutenlassen nur 2-3 ml eingedicktes schwarzrotes Blut gewonnen werden konnte.

Harn-pH durchschnittlich 6,6 (Streuung: 6,4-7,0), also wie bei den Leerkontrolltieren.

Versuchsgruppe IV

1. Kontrolltiere:

Sie verhielten sich ruhig und atmeten unauffällig, aber schwitzten mehr als die Kontrolltiere der Gruppe III. Dementsprechend tranken sie 40-60 ml, d.h. fast doppelt soviel wie die Kontrolltiere der Gruppe II. Sie fraßen weniger als die Leerkontrolltiere, deswegen war auch die Gewichtszunahme geringer (bis 25 g). Ein Tier nahm 5 g an Gewicht ab.

Harn-pH mit durchschnittlich 7,5 im alkalischen Bereich (Streuung: 6,4-8,0).

2. Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft, Diamox und Natriumbikarbonat:

Auch hier ergaben sich Schwierigkeiten bei der Durchführung des Versuches wie bei der Versuchsanordnung ohne $NaHCO_3$. Nachdem in 7 Versuchstagen von 7 Tieren drei gestorben waren, haben wir den Wiederholungsversuch auf 5 Tage begrenzt. Es traten ebenfalls Atemnot, starkes Schwitzen, urinöser Geruch und z.T. noch stärkere Benommenheit auf als bei den Tieren der Gruppe III/2. Während die Menge des verbrauchten Futters anfangs 10 g, am 2.Tag nur 2 g Standardfutter betrug, fraßen die Tiere nachher gar nichts mehr. Dementsprechend war bei allen Tieren eine Gewichtsabnahme zu verzeichnen (bis 37 g). Auch die Trinkmenge nahm nach anfänglich 10-15 ml rapide ab.

Harn-pH: Durchschnittswert 7,2 (Streuung: 6,7-7,7).

B. Ergebnisse der Gasanalyse

Die CO_2- und O_2-Konzentration wurde durch die mikrogasanalytische Methode von SCHOLANDER bestimmt. Aus diesen Konzentrationswerten erhielten wir dann nach Umrechnung den Partialdruck in mmHg (Abb.1-8,Abb.13).

Bei der Auswertung wurden nur die getöteten, nicht aber die spontan gestorbenen Tiere berücksichtigt.

Versuchsgruppe I

1. Kontrolltiere:

Als mittleren Kohlensäurepartialdruck im Pneumoperitoneum von 8 Tieren errechneten wir 50,1 mmHg. Die Streubreite betrug 9,5 (47,3-56,8) mmHg.

Bei denselben Tieren war der durchschnittliche Sauerstoff-

druck 38,0 (31,9-54,7) mmHg und damit von allen Versuchsgruppen am niedrigsten.

Im folgenden sollen diese Werte zum Vergleich dienen.

2. Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft:

Hier erhöhte sich der CO_2-Partialdruck im Pneumoperitoneum mit 124,8 mmHg durchschnittlich um mehr als das 2½fache der Leerkontrolltiere. Die Streuung war ebenfalls größer, sie lag zwischen 83,7 und 149,8 mmHg (Abb.1). Der O_2-Partialdruck war trotz der Kohlensäureatmung nicht zurückgegangen. Er betrug hier durchschnittlich 52,3 (31,9-70,3) mmHg, und sogar der niedrigste Druckwert unterschritt nicht den der Kontrolltiere.

3. Versuchstiere mit 20% Kohlensäure in der Atemluft:

Während sich der durchschnittliche CO_2-Partialdruck im Pneumoperitoneum von dem der vorigen Gruppe nicht wesentlich unterschied (128,7 mmHg), verringerte sich die Streubreite (120,7-144,2 mmHg)(Abb.3).

Der O_2-Partialdruck hielt sich mit 44,2 (37,6-51,1) mmHg zwischen denen bei den beiden vorigen Untergruppen.

Versuchsgruppe II

1. "Bikarbonat"-Kontrolltiere:

Der durchschnittliche CO_2-Partialdruck im Pneumoperitoneum wich nur unwesentlich von dem der Leerkontrolltiere ab (48,1 mmHg), doch war die Streubreite größer (39,4-53,3 mmHg).

Der O_2-Partialdruck wurde maximal mit 61,8 und minimal mit 31,2 mmHg (durchschnittlich 41,3 mmHg) festgestellt.

2. Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft und Gabe von Natriumbikarbonat:

Hier wich der CO_2-Partialdruck im Pneumoperitoneum mit 121,1 mmHg im Durchschnitt und einer Streuung zwischen 80,2 und 142,8 mmHg nur unwesentlich von denen der entsprechenden Gruppe ohne Bikarbonat ab (Abb.2).

Dagegen lag der mittlere O_2-Partialdruck (46,5 mmHg) um 6 mmHg niedriger (31,2-56,8 mmHg). Trotzdem blieb er eindeutig über dem Grenzwert der Bikarbonat-Kontrolltiere.

3. Versuchstiere mit 20% Kohlensäure in der Atemluft und Gabe von Natriumbikarbonat:

Bei diesen Tieren konnten wir den absolut höchsten CO_2-Partialdruck im Pneumoperitoneum messen. Mit 154,8 mmHg lag der Durchschnittswert um 27 mmHg höher als bei der Gruppe I/3. Auch die Streubreite vergrößerte sich (120,7-173,1 mmHg)(Abb.4).

Im Gegensatz dazu bestand zwischen dem Partialdruck des Sauerstoffes bei beiden genannten Gruppen kein nennenswerter Unterschied: er betrug bei den Tieren dieser Untergruppe 45,5 (bzw.34,8-55,3) mmHg, d.h. sie waren nicht hypoxämisch.

Versuchsgruppe III

1. "Diamox"-Kontrolltiere:

Der CO_2-Partialdruck im Pneumoperitoneum lag mit durchschnittlich 46,6 mmHg etwas niedriger als bei den Leerkontrolltieren, dagegen streuten die Extremwerte viel mehr (40,4-53,9 mmHg)(Abb.5).

Die O_2-Konzentration betrug nach Umrechnung in den Partialdruck 42,0 mmHg, und damit lag sie oberhalb des kritischen Grenzwertes bei den Leerkontrolltieren. Es bestand auch nur eine geringe Streuung (39,1-44,7 mmHg).

2. Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft und Gabe von Diamox:

Während der Durchschnittswert des CO_2-Partialdruckes im Pneumoperitoneum mit 119,2 mmHg unter dem Wert der entsprechenden Gruppe ohne Diamox blieb, lagen sowohl der Minimalwert (88,7 mmHg) als auch der Maximalwert (155,4 mmHg) über denen der obengenannten Gruppe (Abb.7).

Der mittlere C_2-Partialdruck (38,3 mmHg) lag zwischen denen der Leerkontrolltiere und der Versuchstiere mit 15% CO_2 in der Atemluft (Extremwerte: 22,7-52,5 mmHg).

Versuchsgruppe IV

1. Kontrolltiere mit Diamox und Natriumbikarbonat.

Der Partialdruck der Kohlensäure im Pneumoperitoneum wies die gleiche Höhe auf wie der bei den Diamox-Tieren, nämlich durchschnittlich 45,7 mmHg. Die Streuung hielt sich in engen Grenzen (42,6-51,1 mmHg.) (Abb.6).

Mit dem durchschnittlichen Druckwert von 38,8 (30,5-44,7) mmHg blieb der O_2-Partialdruck zwar etwas niedriger als

bei den Tieren der Diamox- und Natriumbikarbonat-Kontrollgruppe, unterschritt jedoch nicht den unteren Grenzwert bei der Leerkontrollgruppe.

2. Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft bei Gabe von Diamox und Natriumbikarbonat:

Der CO_2-Partialdruck im Pneumoperitoneum war niedriger als in der entsprechenden Gruppe ohne Bikarbonat (111,1 mmHg). Die Streubreite war geringfügig verringert (82,0-132,0 mmHg) (Abb.8).

Demgegenüber erhöhte sich der durchschnittliche O_2-Partialdruck auf 40,8 mmHg, während die Extremwerte 32,7 bzw. 47,6 mmHg betrugen.

Zusammenfassung:

Bei der Einatmung von Kohlensäure verschiedener Konzentration konnten wir kurz vor dem Tode bei allen Versuchstieren eine deutliche Erhöhung des CO_2-Partialdruckes im Pneumoperitoneum feststellen. Dies entspricht einem erhöhten pCO_2 im Blut des venösen Kapillarschenkels der Gewebe, also einer Hyperkapnie. Diese lag bei den Versuchstieren mit 15%iger CO_2 in der Atemluft durchweg immer über 80,2 mmHg, im Durchschnitt aber zwischen 111,1 und 124,8 mmHg.

Eine Erhöhung der Kohlensäurekonzentration in der Atemluft auf 20% bewirkte eine weitere Verstärkung der Hyperkapnie, nämlich bei der Gruppe I/3 mit einem pCO_2 von 128,7 mmHg und bei der Gruppe II/3 sogar von 154,8 mmHg. Den pCO_2-Höchstwert mit 172,5 mmHg konnten wir bei einem Tier aus der $NaHCO_3$-Versuchsgruppe mit 20%iger Kohlensäure in der Einatmungsluft messen, das am 14.Tag getötet wurde.

Zwischen der Versuchsdauer und Höhe des CO_2-Partialdruckes im Pneumoperitoneum der Ratten bestand keine Parallelität, meist war die Hyperkapnie bereits am 2.Versuchstag deutlich ausgeprägt.

Der Durchschnittswert des Sauerstoff-Partialdruckes im Pneumoperitoneum unterschritt bei keiner Versuchsgruppe 38,0 bzw. 41,3 mmHg, d.h. den bei den Leerkontrolltieren bzw. $NaHCO_3$-Kontrolltieren normalerweise vorhandenen O_2-Teildruck. Auch die Minimalwerte blieben über denen der Kontrolltiere.

Somit ergibt sich die wichtige Feststellung, daß bei unseren Versuchstieren keine Hypoxämie bestand.

C. Ergebnisse der histologischen Untersuchung

Die Veränderungen an den Lungen wurden in den einzelnen Versuchsgruppen qualitativ, quantitativ und nach ihrer zeitlichen Entwicklung miteinander verglichen.

ORT DER VERAENDERUNGEN UND QUALITATIVE AUSWERTUNG:

Versuchsgruppe I

1. Kontrolltiere:

Gut entfaltetes Lungengewebe. In mehreren Lungen jedoch, besonders in Randnähe, sowohl Blähung als auch einige schlecht entfaltete Azini.

Bronchien: Mittelweit, im Lumen Schleim und vereinzelt desquamierte Zellen. Epithel sonst regelmäßig, Wandstrukturen unverändert.

Bronchiolen und Dd.alveolares: Mittelweites Lumen, darin einige Gerinnsel und einzelne desquamierte Epithelien.

Grundmembran und Muskelschicht ohne pathologischen Befund. Relativ häufiges Vorkommen von peribronchialen Rundzellinfiltraten.
Alveolen: Im entfalteten Lungengewebe einzelne Gerinnsel. Keine Wandauflagerungen. Alveolarepithelien unauffällig. Grundhäutchen zart.
Pulmonalarterien und -Venen: Lumen mittelweit.
Kapillaren: Nicht erweitert. Endothelien auf der zarten Grundmembran flach aufliegend.
Interstitium: Interalveolarsepten zart. In den größeren, bindegewebigen Septen verstreut kleine Lymphfollikel. Vereinzelt Zellmitosen.
Pleura: Grundmembran zart. Mesothelien flach.

2. Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft:
Stärkere Blähung der Lungenränder. Daneben ausgedehnte, vorwiegend subpleurale Atelektasen. Mehrere kleinfleckförmige Blutungen, vorwiegend in subpleuralen Bezirken. Erythrozyten hell, wie ausgelaugt, aufgequollen, teilweise auch zerfallen, Uebergang in homogene Klumpen.
Bronchien: Geringfügige Einengung in atelektatischen Bezirken, geringe Epitheldesquamation, einzelne Zellnekrosen.
Bronchiolen und Dd.alveolares: Mittelweite Lichtung. Schleiminhalt. Leichte Epitheldesquamation und -nekrose.
Alveolen: Im Lumen homogene, eosin-rote und mit Perjodsäure-SCHIFF-schem Reagenz sich blaßrosa färbende klumpige Gerinnsel, netzförmig angeordnetes fädiges Material und zart homogene Niederschläge, ferner aufgetriebene und vakuolisierte Alveolarepithelien sowie einige Leukozyten. Karyorhexis oder Kernpyknose vieler Alveolarzellen. Grundhäutchen teils homogen verdickt, teils faserig aufgesplittert.

Pulmonalarterien und -Venen: In die Peripherie zunehmende Verengung, besonders betroffen sind die Aa. und Vv. pulmonales terminales in den atelektatischen Bezirken. Media verdickt durch Verquellung der Muskelfasern. Endothelien vergrößert, vakuolisiert und oft von der Unterlage abgelöst. Adventitia ödematös aufgelockert.
Kapillaren: Lumen stark erweitert. Praestase und Stase. Vermehrt Leukozyten im Blut. Kapillarmembran homogen verquollen. Endothelien z.T.vergrößert, vakuolisiert, von der Grundmembran abgelöst. Mancherorts verdünnte Kapillarmembran mit Einrissen. Hier Blutungen in Alveolen und Septen.
Interstitium: Oedematös verbreiterte Interalveolarsepten. Vereinzelt regressive Veränderungen weniger Septalzellen. Stellenweise Infiltration durch Leukozyten. Auch in größeren Septen perivaskuläre und peribronchiale Leukozyteninfiltrate.
Pleura: Deckzellen groß, hell. Grobkörniges Zytoplasma. Helle, ovaläre Kerne. Grundmembran aufgelockert und zerfasert.

3. Versuchstiere mit 20% Kohlensäure in der Atemluft:
Ausgedehnte Atelektasen. Daneben überblähte Randpartien. Mehrere massive Blutungen, meist in Pleuranähe. Homogenisierung der Erythrozyten. Struktur des umgebenden Lungengewebes sowohl bei HE-Färbung als auch bei PJS-Reaktion kaum erkennbar.
Bronchien: Geringgradige Einengung innerhalb der Atelektasen. Einzelne nekrotische, von der Unterlage abgelöste Epithelien, reichlich Schleim im Lumen. Verquellung der übrigen Wandelemente.
Bronchiolen und Dd.alveolares: Im mittelweiten Lumen befinden sich wenige von der Wand abgelöste, zum Teil

nekrotische Epithelien, sowie ein Netz von körnig-fädigen Gerinnseln. Muskularis, im Gegensatz zu der Gruppe I/2, ödematös aufgelockert und stellenweise in Untergang begriffen.

Alveolen: In der Lichtung Leukozyten, körniges Material und größere, oft netzförmig zusammenhängende, homogene Eiweißklumpen, eosinrot, schwach positive PJS-Reaktion. Besonders viel Alveolarinhalt dieser Art in Nähe von Blutungsherden. Ferner Desquamation von aufgetriebenen Epithelien mit vakuolisiertem Zytoplasma, vielfach mit Karyorhexis oder Zellkernpyknose. Grundhäutchen verdickt und z.T. aufgesplittert.

Pulmonalarterien und -Venen: Verengung besonders der terminalen Aeste in schlecht belüfteten Lungenbezirken. Media verdickt durch Muskelfaserverquellung. Endothelien aufgetrieben, vakuolisiert. Vereinzelt Zelluntergang. Adventitia ödematös aufgelockert, besonders in Blutungsbezirken.

Kapillaren: Praestase und Stase. Blutleukozytose. Endothelien aufgetrieben, oft von der Unterlage abgelöst. Grundhäutchen homogen verquollen, Kapillarwand an zahlreichen Stellen eingerissen. Blutung in die Alveolen und Septen.

Interstitium: Interalveolarsepten ödematös verbreitert. Vereinzelt Zelluntergang. Anhäufung von Leukozyten im Interstitium.

Pleura: Deckzellen groß und hell. Zytoplasma grobgekörnelt. Kerne hell, ovalär. Grundmembran aufgelockert.

Zusammenfassung:

Durch die Einatmung von Kohlensäure veränderte sich das gesamte Lungengewebe bei den Ratten.

Die Lungen waren nicht nur schlechter entfaltet als bei den Kontrolltieren, sondern zeigten auch mehrfach begrenzte, hämorrhagische Bezirke. Im Bronchialbaum traten vermehrte Schleimsekretion, Nekrose und Desquamation von Epithelien in Erscheinung.
Während nach 15%iger Kohlensäureatmung die Muskelschicht der Bronchien noch vollkommen erhalten blieb, war sie bei 20%iger Kohlensäureatmung ödematös durchtränkt und stellenweise nekrotisch.

Die Alveolen beider Versuchsgruppen enthielten neben desquamierten Epithelien und Leukozyten fädige bzw. verklumpte Eiweißgerinnsel. Die Alveolarmembran war verdickt, doch waren sogenannte "hyaline Membranen" nicht auffindbar.

Die präterminalen Aeste der Pulmonalarterien und besonders die Pulmonalvenen waren in den atelektatischen Bezirken kontrahiert. Endothelien und Muskelfasern waren verquollen, die Adventitia war ebenso wie das interstitielle Gewebe ödematös aufgelockert. Die Kapillaren zeigten eine ausgesprochene Praestase und Stase. Es bestand eine Blutleukozytose. Auch in den Septen waren Leukozyten gehäuft anzutreffen. Vereinzelt Zellnekrose. Die Pleuradeckzellen waren vergrößert und grob-gekörnelt.

Versuchsgruppe II

1. "Natriumbikarbonat"-Kontrolltiere:

Das Lungengewebe ist weniger gut entfaltet als bei den Leerkontrolltieren. Nur bei drei Versuchstieren findet man akut geblähte Azini. Keine Blutung im Gewebe.
Bronchien: Mittelweit. Vermehrte Schleimsekretion. Vereinzelt Epitheldesquamation. Epithelien sonst unauffällig. Wandstrukturen unverändert.

Bronchiolen und Dd.alveolares: Mittelweite Lichtung mit Schleim. Vereinzelt Desquamation der Zellen. Grundhäutchen und Muskelschicht nicht verändert.
Alveolen: Meist schlechter entfaltet als bei den Kontrolltieren der Gruppe I. Lichtung mit wenig Schleimfäden. Alveolarepithelien unauffällig. Grundhäutchen erscheint gegenüber Befunden in Gruppe I/1 nur unwesentlich dicker.
Pulmonalarterien und -Venen: Gegenüber den Kontrolltieren der Gruppe I Endothelien der mittleren und kleinen Aeste etwas gedunsen, mit geblähtem Kern. Doch keine regressiven Veränderungen. Muskularis und Adventitia unauffällig.
Kapillaren: Nicht erweitert. Endothelien nicht mehr ganz so flach, Grundmembran zart.
Interstitium: Interalveolarsepten zart.
Pleura: Grundmembran zart. Deckzellen dagegen etwas vergrößert, abgerundet, mit aufgehelltem Zytoplasma und vergrößertem Zellkern.

2. Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft und Natriumbikarbonatgaben:

Blähung der Lungenränder, daneben ausgedehnte, vorwiegend subpleural liegende Atelektasen. Fleckförmige Blutansammlung in den pleuranahen Alveolen und Dd.alveolares.
Bronchien, Bronchiolen und Dd.alveolares: Wie Gr.I/2.
Alveolen: Lichtung bis auf wenig eosinrotes, fädiges Material leer. Keine größeren hyalinen Eiweißklumpen. Desquamation weniger vakuolisierter Alveolarepithelien. Einige Zellkerne sind pyknotisch oder zeigen Karyorhexis. Grundhäutchen teils homogen verdickt, teils faserig aufgesplittert.

Pulmonalarterien und -Venen: Kontrahiert, besonders betroffen sind die Aa. und Vv. terminales in schlecht durchlüfteten Bezirken. Media durch geringe homogene Muskelverquellung etwas verdickt. Endothelien z.T. geschwollen, z.T. mit pyknotischen Kernen. Adventitia ödematös aufgelockert.
Kapillaren: Lumen erweitert. Praestase. Mäßig viel Leukozyten im Blut. Kapillarmembran verdickt. Endothelien vergrößert, Zytoplasma aufgehellt und vakuolisiert.
Interstitium: Oedematöse Strukturlockerung der Septen. Zelluntergang geringer als in der entsprechenden Gruppe ohne Natriumbikarbonat. Leukozyten im Interstitium ebenfalls etwas geringer.
Pleura: Deckzellen mit hellem, gekörneltem Zytoplasma. Grundmembran nur geringgradig aufgelockert.

3. Versuchstiere mit 20% Kohlensäure in der Atemluft und Natriumbikarbonatgaben:

Ausgedehnte Atelektase. Daneben aber auch Blähung insbesondere des randständigen Lungengewebes. Einige pleuranahe Bezirke mit kleinfleckigen und konfluierten Blutungen.
Bronchien: In Atelektasen, wie bei der Gruppe I/3, gering eingeengt. Schleimiger Inhalt. Untergang einzelner Epithelzellen. Uebrige Wand gering verquollen.
Bronchiolen und Dd.alveolares: In der Lichtung schleimig-fädiges Material und abgelöste, z.T. nekrotische Epithelien. Muskularis nicht verbreitert.
Alveolen enthalten, meist im Bereich der Blutungen, körniges Material, Leukozyten und verschieden große zusammenhängende eosinrote Eiweißklümpchen. PJS-Reaktion nicht ausgeprägt. Desquamierte, großleibige, helle

Epithelien mit gekörneltem Zytoplasma einzeln oder gruppenweise. Zelluntergang mit Karyorhexis oder Kernpyknose. Grundhäutchen teils homogen verbreitert, teils aufgesplittert.

Pulmonalarterien und -Venen: Peripher zunehmende Kontraktion, besonders in den schlecht entfalteten Lungenbezirken. Mediaverdickung durch Muskelfaserverquellung. Untergang einzelner Endothelien. Adventitia ödematös aufgelockert.

Kapillaren: Lumen erweitert. Praestase, gelegentlich auch Stase. Blutleukozytose. Endothelien aufgetrieben, z.T. von der homogen verquollenen Grundmembran abgelöst. Verdünnte Stellen mit Wandeinrissen. In Bezirken mit massiver Blutung Einzelheiten nicht mehr erkennbar.

Interstitium: Interalveolarsepten ödematös aufgelockert. Vereinzelt Zelluntergang. Anhäufung von Leukozyten hier und im perivasalen und peribronchiolären Bindegewebe.

Pleura: Deckzellen mit großem, gekörneltem Zytoplasmaleib sowie großem und rundlichem Kern. Grundmembran aufgequollen.

Zusammenfassung:

Sowohl die Bikarbonat-Kontrolltiere als auch die Versuchstiere zeigten eine schlechte Entfaltung des Lungengewebes. Ebenso trat auch schon bei den $NaHCO_3$-Kontrolltieren eine vermehrte Schleimsekretion im Bronchialsystem in Erscheinung.

Die Bronchien und Bronchiolen selbst waren nach CO_2-Atmung ähnlich verändert wie bei den Versuchstieren ohne Bikarbonat; nur bei 20%iger CO_2-Atmung war ihre Wand etwas weniger geschädigt als bei den Tieren der Gr.I/3.

Zwischen den Kontrolltieren und den Bikarbonat-Kontrolltieren bestand noch insofern ein Unterschied, als bei letzteren die Endothelien der Gefäße sowie die Pleuradeckzellen die Kriterien einer "Aktivierung" aufwiesen.

Nach 15%iger CO_2-Atmung und Bikarbonatgabe befand sich in den Alveolen viel weniger hyalinisiertes oder zart geronnenes Eiweißmaterial. Die entzündlichen Interstitialveränderungen waren weniger ausgeprägt als bei den Tieren der Gruppe I/2.
Demgegenüber war bei 20%iger CO_2-Atmung ein Unterschied zwischen der Gruppe I und II nicht feststellbar.

Versuchsgruppe III

1. "Diamox"-Kontrolltiere:

Schlechte Entfaltung des Lungengewebes. Bei einem Tier intraalveoläre Blutung im Gebiet von 5-6 benachbarten Azini.

Bronchien, Bronchiolen und Dd.alveolares mittelweit. Vermehrte Schleimproduktion des Epithels im Vergleich mit den Kontrolltieren sowie Epitheldesquamation.
Alveolen: Im Lumen wenig eosinrote, fädige Eiweißgerinnsel und desquamierte, helle Alveolarepithelien mit grobkörnigem Zytoplasma. Große rundliche helle Zellkerne, vereinzelt Zelluntergang. Grundhäutchen geringgradig aufgesplittert oder homogen verbreitert.
Pulmonalarterien und -Venen: Geringgradige Verengung der peripheren Gefäße, Mediaverdickung. Intima und Adventitia unverändert. Endothelien etwas aufgetrieben.
Kapillaren: Geschlängelt. Hyperämie. Die Endothelien wölben sich in das erweiterte Lumen vor. Zytoplasma

z.T. aufgehellt und vakuolisiert. Grundhäutchen angedeutet verdickt. Mäßige Blutleukozytose. Quellung der Erythrozyten.
Interstitium: Nur leichte ödematöse Lockerung der Alveolärsepten und der größeren Septen. Geringe peribronchioläre und perivaskuläre Leukozyteninfiltration.
Pleura: Deckzellen vergrößert. Helles gekörneltes Zytoplasma. Grundmembran aufgelockert.

Der Unterschied zu den Kontrolltieren besteht also darin, daß einerseits sämtliche Grundhäutchen der schlecht entfalteten Lungen verdickt, andererseits deren Deckzellen "aktiviert" sind (Abb.9).

2. Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft und Gabe von Diamox:

Schlechte Entfaltung der Lunge. Diffuses eiweißreiches Oedem, das hier manchmal eine klare Beurteilung der Lungenentfaltung unmöglich macht. Daneben verstreut einige übermäßig geblähte Alveolen, ferner einzelne, fleckförmige Blutungen. Ausgeprägte Blutungen bei spontan gestorbenen Tieren.

Bronchien: Nur geringe Einengung in atelektatischen Bezirken, teilweise sogar Dilatation. In der Lichtung reichlich Schleim. Epitheldesquamation, teilweise nekrotische Zellen, Kernpyknose.
Bronchiolen: Nur unwesentlich verengte Lichtung. Streckenweise Abhebung des Epithels, aufgelockertes Grundhäutchen. Zelltrümmer. Teils netzförmiger, teils homogener, eosinroter Belag über erhaltenen Zellen.
Dd.alveolares: Mittelweite Lichtung, gefüllt mit desquamierten Zellen, fädigem Material und homogenen

eosinroten klumpigen Gerinnseln. Reichlicher Epitheluntergang und mehr Grundmembranlockerung als bei den Tieren der Gruppe I/2.

Alveolen: In den wenigen, nicht von eosinroten und PJS-schwach positivem Material völlig ausgefüllten Alveolen fädige und klumpig strukturierte Gerinnsel mit gleichen färberischen Eigenschaften. Ferner desquamierte, vakuolisierte Epithelien und einige Leukozyten. Reichlich Zelluntergang, Kernpyknose und Karyorhexis. Grundmembran homogen verdickt, an manchen Stellen vom homogenen Inhalt der Alveolen nicht zu unterscheiden.

Pulmonalarterien und -Venen: Verengung der kleinen Gefäße in den atelektatischen Bezirken. Daneben in unregelmäßiger Anordnung Dilatation mittlerer Pulmonalarterien. Intimaauflockerung. Desquamation einiger Endothelien. Gefäßmedia infolge Muskelfaserverquellung verdickt. Teilweise nekrotische Muskelfasern. Starkes Oedem der Adventitia.

Kapillaren: In den Oedembezirken nicht zu erkennen, sonst stark erweitert; praestatische Hyperämie bis Stase. Vermehrt Leukozyten in Blut und Gewebe. Endothelien aufgetrieben, z.T. desquamiert. Verdicktes Grundhäutchen, vielfach eingerissen. Blutung in Alveolen und Gewebe.

Interstitium: Stark ausgeprägtes Oedem der Alveolarsepten. Oedem der größeren Septen. Untergang vieler Mesenchymzellen. Starke Leukozyteninfiltration neben Gefäßen und Bronchien, geringe diffuse Leukozytose (Abb.10).

Pleura: Deckzellen gebläht, gekörneltes Zytoplasma. Große, ovale Zellkerne. Vereinzelt Zelluntergang. Grundmembran aufgelockert.

Zusammenfassung:

Bei den "Diamox"-Kontrolltieren konnten wir neben einer schlechteren Entfaltung des Lungengewebes noch eine stärkere Verschleimung des Bronchialsystems feststellen als bei den Leer-Kontrolltieren. Außerdem bestand eine stärkere Ablösungsneigung der Alveolarepithelien und Pleuradeckzellen. Das Alveolar- und Kapillargrundhäutchen sowie die Pleuramembran waren gegenüber den Befunden in der Lunge von Tieren der Gr.I/1 verbreitert. Weiterhin bestand eine mäßige Leukozytose im Blut.

Demgegenüber war zwischen der Diamox-Versuchsgruppe mit 15%iger CO_2-Atmung und der entsprechenden Versuchsgruppe ohne Diamox nur ein quantitativer Unterschied festzustellen. So zeigten bei den "Diamox"-Tieren die Wandelemente der kleinen Bronchien und Gefäße sowie die interstitiellen Zellelemente eine stärkere Schädigung.

Versuchsgruppe IV

1. "Diamox-Natriumbikarbonat"-Kontrolltiere:

Schlechte Entfaltung des Lungengewebes. Fleckförmige, intraalveoläre Blutungen, meist subpleural gelegen. Erythrozyten zum Teil zu einer homogenen Masse verklumpt. Bronchien, Bronchiolen und Dd.alveolares mittelweit, mit Schleim gefüllt. Schleimhaut wie bei Gr.III/1. Alveolen: Im Lumen wenig eosinrotes, fädiges Material und stellenweise kleinere, zusammenhängende, hyalinisierte klumpige Gerinnsel. Alveolarepithelien groß, grobe Körnelung des Zytoplasma, große helle Kerne. Vereinzelt Zelluntergang. Desquamation einiger Epithelien, teilweise im Verband. Grundmembran geringgradig aufgesplittert oder homogen verbreitert.

Pulmonalarterien und -Venen: Nur geringgradige Kontraktion der peripheren Aeste. Endothelien aufgetrieben. Intima und Adventitia etwas ödematös aufgelockert. Media durch Faserquellung verdickt.
Kapillaren: Hyperämie. Quellung der Erythrozyten. Mäßige Blutleukozytose. Endothelien vergrößert und vakuolisiert. Grundhäutchen geringgradig verdickt.
Interstitium: Leichte ödematöse Auflockerung der Alveolarsepten. Untergang vereinzelter Septalzellen. Geringe peribronchioläre und perivasculäre Leukozyteninfiltration.
Pleura: Deckzellen hell, aufgetrieben. Zytoplasma gekörnelt. Grundmembran aufgelockert.

Demnach besteht kein wesentlicher Unterschied zur entsprechenden Versuchsgruppe ohne Bikarbonatgabe.

2. Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft sowie Gabe von Diamox und Natriumbikarbonat:

Schlechte Entfaltung der Lungen. Diffuses, eiweißreiches Oedem, das eine klare Beurteilung der Lungenentfaltung in diesen Teilen unmöglich macht. Daneben vereinzelte, stark geblähte Alveolen und benachbart fleckförmige Blutungen, besonders bei spontan gestorbenen Tieren.
Bronchien: Nur in atelektatischen Teilen geringgradig kontrahiert. Im Lumen Schleim und fädige Eiweißgerinnsel. Epithelien in Ablösung begriffen, streckenweise im Verband abgelöst. Viel Zelluntergang.
Bronchiolen: Mittelweite Lichtung mit fädigem und homogenem eosinroten Material sowie desquamierten Zellen gefüllt. Abhebung der vielfach nekrotischen Epithelschicht von der ödematös aufgelockerten Wand.

Dd.alveolares: Mittelweites Lumen, von homogenen eosinroten klumpigen Gerinnseln, fädigem Material und desquamierten Epithelien ausgefüllt, ebenso wie bei Tieren der Gruppe III/2 (Abb.11).
Alveolen: In der Lichtung z.T. eine eosinrote, PJS-positive homogene Masse, z.T. auch fädige Gerinnsel wie bei den Tieren der Gruppe III/2, bis in die Alveolargänge hineinreichend. Einige Leukozyten in den Alveolen. Starke Epitheldesquamation. Zelluntergang, Karyorhexis und Kernpyknose. Grundmembran auch hier homogen verdickt, manchmal von dem Alveolarödem nicht unterscheidbar. Bei einem Tier (5.Versuchstag) Membranbildung (Abb.12).
Pulmonalarterien und -Venen: Teils verengt, teils erweitert. Kleine Gefäße stark hyperämisch. Sämtliche Wandschichten ödematös aufgelockert und diffus mit Blutbestandteilen durchtränkt. Endothelien und Muskelfasern teilweise nekrotisch.
Kapillaren: Im Bereich des Oedems nicht zu erkennen. An anderen Stellen stark erweitertes Lumen, praestatische Hyperämie, teilweise Stase. Sehr viele Leukozyten im Blut. Endothelien vakuolisiert, vielfach abgerundet und von der Unterlage abgelöst oder nekrotisch. Grundmembran homogen verquollen und an einigen verjüngten Stellen eingerissen.
Interstitium: Alveolarsepten ödematös verbreitert. Oedem auch der größeren Septen. Nekrose vieler Septalzellen. Dichte Leukozytenansammlung in Blut und Gewebe.
Pleura: Grundmembran aufgelockert. Deckzellen gebläht, gekörneltes Zytoplasma. Zellkern groß und hell. Vereinzelt Zelluntergang.

Zusammenfassung:

Auch bei den "Diamox-Bikarbonat"-Kontrolltieren fanden sich, ähnlich wie bei denen der "Diamox"-Kontrollgruppe, schlechte Lungenentfaltung, Schwellung der Alveolarepithelien und Kapillarendothelien, Verdickung aller Grundmembranen sowie Leukozytose im Blut und im ödematös durchtränkten Gewebe. Ein wesentlicher qualitativer und quantitativer Unterschied zwischen den Befunden beider Gruppen war somit nicht feststellbar.

Auch die Versuchstiere mit Einatmung von 15%iger CO_2 zeigten trotz zusätzlicher Verabfolgung von Bikarbonat ähnliche Lungenveränderungen wie die Tiere ohne Bikarbonatgaben (Gr.III/2). Die Tiere dieser Versuchsgruppen (III/2 und IV/2) wurden am stärksten und im gleichen Ausmaß geschädigt.

DER QUANTITATIVE VERGLEICH DER LUNGENVERAENDERUNGEN:

Nach 20%iger CO_2-Atmung traten bei den Tieren der Versuchsgruppe I die gleichen Lungenveränderungen auf wie bei 15%iger CO_2-Atmung. Ein Unterschied zeigte sich lediglich darin, daß bei stärker ausgeprägten Hyperkapnie vermehrt Zellnekrosen in Schleimhaut und Muskularis der Bronchiolen und Dd.alveolares vorkamen, ferner die ödematöse Auflockerung und Verquellung des Lungengerüstes sowie die Blut- und Gewebsleukozytose stärker ausgeprägt waren.
Die Verabreichung von $NaHCO_3$ hatte bei den Tieren der Versuchsgruppe II/2 eine geringere Schädigung des Lungengewebes zur Folge als bei den entsprechenden Tieren mit 15% CO_2 in der Atemluft ohne $NaHCO_3$-Gabe im Trinkwasser. Bei den Tieren mit 20%iger CO_2 in der Atemluft konnte aber die $NaHCO_3$-Verabfolgung keine schädigungsvermindernde Wirkung mehr entfalten.

Durch Gaben von Diamox wurde die Lungengewebsschädigung infolge CO_2-Einatmung erheblich verstärkt; $NaHCO_3$-Verabfolgung blieb ohne Effekt.

(Einzelheiten s.Uebersichtstabelle 1).

DIE ZEITLICHE MANIFESTATION DER LUNGENVERAENDERUNGEN IM VERGLEICH ZUM PARTIALDRUCK DER KOHLENSAEURE IM PNEUMOPERITONEUM DER VERSUCHSTIERE:

Versuchsgruppe I

1. Versuchstiere mit 15%iger Kohlensäure in der Atemluft (Untergruppe I/2):

Die Tiere (9) dieser Versuchsgruppe wurden am 2., 4.,7.,8., 12., 13., 14., 15. und 16.Tag getötet, weitere zwei Tiere waren am 10. und 16.Tag spontan gestorben.

Fleckförmige, intraalveoläre Blutungen fanden wir bei fünf Tieren, ohne daß eine zeitliche Ordnung bestand.

Die Veränderungen an den Bronchien, Bronchiolen, den Dd.alveolares und Alveolen nahmen bis zum 12.Tag gleichmäßig zu und blieben bis zum 16.Tag konstant. Intraalveoläre eosinophile Klumpen sahen wir zwischen dem 4. und 16.Tag. Besonders auffällig war dieser Befund bei den beiden spontan gestorbenen Tieren.

Die Verengung der kleineren Gefäße sowie die Verquellung der Gefäßwandelemente, einschließlich der Kapillaren, nahmen allmählich bis zum 10.Tag zu, von da ab waren diese Veränderungen gleichbleibend.
(Bei dem am 16.Tag spontan gestorbenen Tier waren die Gefäßveränderungen etwas geringer). Praestase bestand von Anfang an.

Oedem der Alveolarsepten entwickelte sich parallel zu regressiven Zellveränderungen und Alveolarepitheldesquamation erst relativ spät. Der Höhepunkt wurde am 8.Tag erreicht.

Blut- und Gewebsleukozytose war bereits am 2.Tag ausgeprägt.

Wie aus der Abb.1 hervorgeht, war der pCO_2 im Pneumoperitoneum bei den bis zum 12.Tag getöteten Tieren nahezu konstant hoch. Bis zu diesem Tage nahmen die Lungenveränderungen zu.

2. Versuchstiere mit 20% Kohlensäure in der Atemluft (Untergruppe I/3):

Die Versuchstiere (5) wurden am 6., 7., 9., 14. und 16.Tag getötet. Ein Tier war am 4.Tag spontan gestorben. Zwischen den Lungenbefunden dieses Tieres und den Befunden der getöteten Tiere konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Fleckförmige Blutungen waren in den Lungen aller Versuchstiere also bereits ab 4.Tag zu sehen.

Die Wandschädigung des Bronchialsystems sowie die Verbreiterung des Alveolargrundhäutchens traten ebenfalls ab 4.Tag in Erscheinung; sie wurden bis zum 14.Tag stärker. Bei dem am 16.Tag getöteten Tier waren diese Veränderungen jedoch wieder schwächer ausgeprägt. Bei allen Versuchstieren, also ab 4.Tag fanden sich z.T. netzförmig zusammenhängende, fädige Gerinnsel und abgelöste Alveolarepithelien in den Alveolen. Stark waren diese Veränderungen jedoch nur zwischen dem 7. und 14.Tag.

Die Veränderungen an den Blutgefäßen waren bei den Tieren, die am 7. und 9.Versuchstag getötet wurden am stärksten ausgeprägt. Bei den übrigen Tieren war die Wand der Blutgefäße nur wenig ödematös aufgelockert. Eine Stase bestand ab 7.Tag des Versuches.

Interstitielles Oedem mit Untergang von Mesenchymzellen war bereits am 4.Tag sichtbar; stark waren diese Befunde nach 7 bis 14tägiger Versuchsdauer. In dieser Hinsicht bestand kein wesentlicher Unterschied gegenüber den Befunden bei den Tieren der vorigen Untergruppe.

Die Gasanalysen im Pneumoperitoneum ergaben bei den drei in dieser Hinsicht geglückten Untersuchungen eine wesentliche Erhöhung des pCO_2, doch wurde der Maximalwert vom Versuch I/2 nicht erreicht (Abb.3).

Versuchsgruppe II

1. Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft und Natriumbikarbonatgabe (Untergruppe II/2):

In dieser Versuchsreihe wurden die Tiere (11) am 2., 4., 7., 8., 10., 12., 13., 14., 15. und 16.Tag des Experimentes getötet. Ein Tier starb am 16.Tag spontan.

Intraalveoläre Blutungen fanden wir bei 4 Tieren, nach Tötung am 2.,8. und 16.Tag.

Die katarrhalischen Veränderungen an den Bronchiolen und Dd.alveolares waren gleich vom 2.Tag an gleichmäßig, ab 14.Tag verstärkt vorhanden. Die Homogenisierung und Verbreiterung des Grundhäutchens der Alveolen begann am 7.Tag deutlicher zu werden. Zusammenhängendes homogenes Material in den Alveolen wurde, wie oben bereits erwähnt, bei allen Tieren vermißt.

Die Wandelemente der Arterien und Venen waren bei den am 8. und 16.Tag getöteten Tieren stark, bei den übrigen Versuchstieren weniger verquollen und ödematös aufgelockert. Die Kapillaren waren schon am 2.Tag erheblich erweitert und blutgefüllt.

Desquamation der Alveolarepithelien, Leukozytenansammlung im Interstitium und Septumödem, am 2.Tag bereits geringgradig vorhanden, erreichten am Ende des Versuches ihren Höhepunkt.

Eine stärkere Lungenschädigung trat bei den Tieren dieser Gruppe entsprechend der höheren Kohlensäurekonzentration im Pneumoperitoneum am 7., 8., 14. und 16.Tag des Experimentes auf (Abb.2).

2. Versuchstiere mit 20% Kohlensäure in der Atemluft und Natriumbikarbonatgabe (Untergruppe II/3):

Die Tiere (5) dieser Versuchsgruppe wurden am 6., 7., 9., 14. und 16.Tag getötet, ein Tier starb am 4.Versuchstag spontan.

Bei den am 7. und 16.Tag getöteten Tieren fanden wir fleckförmige intraalveoläre Blutungen.

Die Bronchien, Bronchiolen und Dd.alveolares waren bei allen Versuchstieren, also schon ab 6.Versuchstag geringgradig geschädigt, die homogene Verdickung des Alveolargrundhäutchens nahm vom 6. bis zum 16.Tag zu. Intraalveoläre, faserige und homogene Gerinnsel waren nur bei den am 7. und 16.Tag getöteten Tieren vorhanden.

Die Veränderungen an den Gefäßen und an den Kapillaren waren bei allen Versuchstieren annähernd gleichstark ausgeprägt, ebenso das Oedem des Interstitiums.

Nur der Zelluntergang, sowohl der Alveolarepithelien - parallel zu einer entsprechend starken Verquellung des Alveolargrundhäutchens - als auch der Interstitialzellen nahm allmählich bis zum 16.Versuchstag zu, was dem steigenden pCO_2 im Pneumoperitoneum entsprach (Abb.4).

Versuchsgruppe III

1. "Diamox"-Kontrolltiere (Untergruppe III/1):

Die Tiere (6) wurden am 3., 7., 11., 14., 15. und 16.Versuchstag getötet.
Bei einem Tier fand sich am 11.Tag in einem Bezirk von einigen Azini eine kleine fleckförmige Blutung.

In den Bronchien, Bronchiolen und Dd.alveolares aller Versuchstiere war eine stärkere Verschleimung zu sehen. Das Alveolargrundhäutchen veränderte sich dagegen erst allmählich, es zeigte eine bis zum letzten Tag zunehmende homogene Verbreiterung. Schon am ersten Tag war die Desquamation der Alveolarepithelien deutlich, sie wurde nach dem 11.Tag zunehmend stärker. Eine Verdickung der Gefäßmedia, und zwar lediglich in geringem Maße, ließ sich erst am 16.Tag feststellen. Die sich in der Praestase der terminalen Strombahn konstatierende Durchblutungsstörung war bei allen Tieren, also zumindest vom 3.Tag an etwa gleichstark ausgebildet.

Das Oedem des Interstitiums trat erst ab 14.Tag hervor, doch machte sich die Leukozytose bereits vom 3.Tag an bemerkbar, ohne daß sie bis zum Versuchsende eine Steigerung erfuhr.

Die genannten Lungenveränderungen waren bei regelrechten Blutgaswerten entstanden (Abb.5).

2. Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft und Diamoxgabe (Untergruppe III/2):

Der Versuch konnte bei dieser Tiergruppe nur 7 Tage lang fortgesetzt werden, da die Tiere sehr anfällig waren. Am 2., 3., 4., 5. und 6.Versuchstag wurden 7 Tiere getötet, 4 Tiere waren am 2., 4., 6. und 7.Versuchstag spontan gestorben.

Bei den ersten beiden spontan gestorbenen Tieren waren die Lungenveränderungen stärker ausgebildet als bei allen übrigen Versuchstieren. Abgesehen von den am 5. und 6. Tag getöteten Tieren fanden wir stets intraalveoläre Blutungen.

Die Wandveränderungen der Bronchien, Bronchiolen und Dd.alveolares waren im Gegensatz zu den Befunden bei den Tieren der Untergruppe I/2 gleich vom 2.Tag an ausgeprägt und blieben dann über die ganze Versuchszeit auf etwa gleicher Höhe.

Außer bei den als letzten, am 5. und 6.Versuchstag getöteten Tieren waren bei allen anderen Tieren intraalveoläre homogene oder fädige Gerinnsel anzutreffen, trotz deutlich ausgeprägter Hyperkapnie bei allen Tieren. Alveolarepitheldesquamation und Alveolarzelluntergang waren bei allen Versuchstieren in gleichem Ausmaße zu sehen.

Das Grundhäutchen der Alveolen war bei allen Tieren etwa gleichmäßig stark verdickt.
Die Endothelschädigung sowie Verquellung und ödematöse Lockerung der Gefäßwandelemente und die Kapillarveränderungen infolge Hyperämie und Stase waren bei den 2 spontan gestorbenen Tieren am 2. und 4.Tag am stärksten, in den Lungen der übrigen Versuchstiere weniger, aber etwa in gleichem Ausmaße ausgebildet.

Das Oedem der Alveolarsepten und des übrigen Interstitiums sowie die Nekrose der Interstitialzellen waren bei den getöteten Tieren, also spätestens vom 2.Versuchstage vorhanden und änderte sich bis zum 16.Tag nicht. Alle Versuchstiere zeigten auch Leukozyten im Interstitium (Abb.10).

Die ausgeprägte Hyperkapnie bei diesen Versuchstieren entspricht den auch von Anfang an festgestellten Lungenveränderungen. Das Lungenödem scheint nicht unbedingt ein Aequivalent der pCO_2-Veränderung darzustellen (Abb.7).

Versuchsgruppe IV

1. "Diamox-Natriumbikarbonat"-Kontrolltiere (Untergruppe IV/1):

Die Kontrolltiere (6) dieser Gruppe wurden jeweils an den gleichen Tagen getötet wie die Tiere der Gruppe III/1.

Eine fleckförmige intraalveoläre Blutung fanden wir bei 3 Tieren, die am 3., 14. und 15.Versuchstag getötet worden waren.

Homogene und fädige Gerinnsel in den Alveolen sowie eine Verdickung der Alveolargrundmembran zeigten sich erst bei den ab 14.Tag getöteten Tieren. Die Desquamation der Alveolarepithelien war vom 3.Versuchstag an bis zum Ende der Versuchszeit gleichmäßig ausgeprägt. Erst ab 14.Tag konnte ein Zelluntergang geringeren Umfanges festgestellt werden.

Die Faserquellung und ödematöse Lockerung der Gefäßwandelemente waren erst ab 15.Tag sichtbar. Die Hyperämie der Kapillaren begann dagegen schon am 3.Tag in Erscheinung zu treten und nahm bis zum Versuchsende allmählich zu.

Das Oedem des Interstitiums war bei den 3 zuletzt (ab 14.Tag) getöteten Tieren ausgeprägter als bei den übrigen Versuchstieren. Bei allen Tieren bestand eine Leukozytose im Stützgewebe.

Auch bei dieser Kontrollgruppe bestand keine Hyperkapnie (Abb.6).

2. Versuchstiere mit 15% Kohlensäure in der Atemluft sowie Gabe von Diamox und Natriumbikarbonat (Untergruppe IV/2):

Die Versuchsdauer betrug hier 7 Tage. Innerhalb dieser Zeit wurden die Tiere (7) am 2., 3., 4., 5., 6. und 7.Tag getötet. Die beiden zuletzt, am 6. und 7.Tag getöteten Tiere hatten bereits 2 bzw. 3 Tage vor Beginn der CO_2-Einatmung Diamox und $NaHCO_3$ in der üblichen Dosierung erhalten. Ein Versuchstier war am 4., drei weitere Tiere waren am 5.Tag spontan gestorben. Die letztgenannten Versuchstiere zeigten auch die schwersten Veränderungen. Eines der am 5.Tag spontan verstorbenen Tiere wies hyaline Membranen auf.

Außer bei den am 2. und 5.Tag getöteten Tieren fanden wir immer fleckförmige intraalveoläre Blutungen.

Die Wandveränderungen der Bronchien, Bronchiolen und Dd. alveolares waren schon bei dem am 3.Tag getöteten Tier deutlich, am 4. und 5.Tag aber verstärkt ausgeprägt. Am 6. und 7.Tag des Versuches waren sie wieder geringer, obwohl bei diesen Tieren eine deutliche Hyperkapnie bestand.

Homogene intraalveoläre Gerinnsel und die Verdickung der Alveolarwand nahmen bis zum 5.Tag zu. Am 6. und 7.Tag waren sie dagegen weniger stark ausgebildet.

Die ödematöse Durchtränkung und Faserquellung der Gefäßwände sowie die Hyperämie und Stase der Kapillaren nahmen vom 2. bis 5.Versuchstag zu. Bei den am 6. und 7.Versuchstag getöteten Tieren waren die Gefäßwände dagegen etwas weniger verändert.

Das Oedem des Interstitiums sowie der Untergang der Septalzellen nahmen an Ausmaß bis zum 5.Versuchstag zu, am 6. und 7.Tag nahmen diese Veränderungen wieder ab. Bei allen Tieren fanden sich vermehrt Leukozyten im Lungeninterstitium (Abb.12).

Die Hyperkapnie war bei allen Tieren stark ausgeprägt. Der Höhepunkt der Gasveränderungen am 5.Tag stimmt mit dem entsprechenden quantitativen Verhalten der Lungenveränderungen weitgehend überein (Abb.8).

IV.

DISKUSSION

A. Die Wirkung der Kohlensäure

Die im Organismus normalerweise vorhandene Kohlensäure hat eine wichtige physiologische Regulationsfunktion bei der Atmung. Das durch Verbrennungsvorgänge frei werdende Gas wird an Basen gebunden in die Lunge transportiert und nach Bedarf in den Alveolen abgeraucht. Die Kohlensäurekonzentration im Blut regelt über das Atemzentrum indirekt die normale Atemtätigkeit. Bei Erhöhung des pCO_2 kommt es zu einer gesteigerten Respiration und umgekehrt.

Durch die Art unserer Versuchsanordnung war die Lunge der Versuchsratten nicht in der Lage, die CO_2 auszuscheiden. Dies führte zu einer besonderen Form der respiratorischen Azidose, die sich auch von einer respiratorischen Azidose durch primäre Erkrankung der Lunge mit partieller Ateminsuffizienz aus verschiedenen Ursachen (z.B. Asthma bronchiale, Bronchitiden) insofern unterschied, als hierbei neben einer erhöhten CO_2-Konzentration im Blut eine normale O_2-Sättigung vorhanden war. Andererseits bestand für die Tiere keine Möglichkeit, durch physiologische Atemregulation die Kohlensäurestauung zu verhindern. Die Tiere zeigten am Anfang des Versuches eine forcierte Atmung, und zwar vom Typ der Schnappatmung, die durch die Wirkung der Kohlensäure auf das Atemzentrum erklärt wird. Bei Steigerung der CO_2-Konzentration von 15% auf 20% wurde die Schnappatmung noch deutlicher. Während es

normalerweise hierdurch zu einem raschen Abrauchen der CO_2 kommt, wurde durch den gleichen Mechanismus bei den Ratten unseres Experimentes umgekehrt eine rasche Zunahme der Hyperkapnie bedingt (Abb.1-4 und 7-8).

Im weiteren Verlauf des Versuches wurde die Hyperventilation bei den meisten Tieren von einem regelmäßigen aber auffallend oberflächlichen Atmungstyp abgelöst, und zwar offenbar als Zeichen dafür, daß es bei den Versuchstieren dann zu einer Art Gewöhnung oder Anpassung des Atemzentrums an die höhere CO_2-Konzentration im Blut gekommen war. Bekanntlich wird bei chronischer Hyperkapnie die Empfindlichkeit der höheren Atemzentren auf CO_2 herabgesetzt; unter gewissen Umständen kommt es sogar zu ihrer vollständigen Ausschaltung, wobei dann die Atemregulation durch die auf O_2-Mangel ansprechende niedere Zentren des Sinus caroticus gewährleistet wird (HOFF). Diese Ausweichregulation konnte bei unseren Versuchsratten wegen der stets auf hohem Niveau gehaltenen Sauerstoffsättigung nicht in Anspruch genommen werden. Daher kam es bei schwerer Hyperkapnie oft zu Benommenheit der Tiere, zu einer regelrechten CO_2-Narkose und manchmal zum Tod.

Eine akute Aenderung der Umweltverhältnisse im Stadium der Anpassung (z.B.durch plötzliche Herausnahme aus dem Käfig) führte bei unseren Tieren zu einer schweren Störung in der Atemtätigkeit; es traten Apnoe-Anfälle auf, die durch eine Ausschaltung der an den hohen pCO_2 gewöhnten Zentren zu erklären sind.

Schon bei der Betrachtung in der Lupenvergrößerung fiel in den Lungen unserer Versuchstiere die schlechtere Entfaltung des Gewebes auf, die aber nicht gleichmäßig verteilt war. Manche Bezirke waren demgegenüber

kompensatorisch überbläht. Wir konnten keinen deutlichen Unterschied im Belüftungsgrad der Lungen zwischen den 15% und 20% CO_2 atmenden Versuchstieren feststellen. Im Bereiche der Atelektasen zeigte sich bei beiden Untergruppen eine massive Blutanschoppung und Strukturlockerung. Durch diesen histologischen Befund wird erklärlich, daß es bei unseren Versuchsratten auch ohne Obstruktion der Bronchien oder morphologisch faßbaren Veränderungen der Bronchialmotorik zu einer gestörten Ventilation mit Schnappatmung kam.

In der Humanpathologie fand man unseren Befunden sehr ähnliche Veränderungen am Bronchialsystem bei infolge von Neugeborenenasphyxie verstorbenen Kindern (SNYDER, KLOOS u.a.). Auf der Röntgenaufnahme der Lunge konnte gleichzeitig eine diffuse, teilweise fleckförmige Verschattung gefunden werden (REUTTER). Die Kombination von Atelektasen mit den sogenannten "pulmonalen hyalinen Membranen" bei diesen Kindern ließ vermuten, daß die schlechtere Entfaltung durch die Blockierung der Alveolargänge entsteht, und somit die Erstickung die Haupttodesursache darstellt (BLYSTAD und M.).
Dieser Ansicht widerspricht aber die Beobachtung, daß Atelektasen auch ohne solche Blockierung vorkamen. Die Bronchien und Bronchiolen waren nicht wesentlich eingeengt.
Nach den Untersuchungen von NISELL soll die CO_2-Atmung (10-14% CO_2) die Bronchien sogar dilatieren. PENROD hat in Hyperoxie-Versuchen festgestellt, daß die Atelektase primär und das Oedem erst sekundär zustande kommt. Durch eine Ueberdruckatmung wurde das vorhandene Oedem aufgehoben und die Struktur der vorgeschädigten Lunge

wiederhergestellt. REUTTER betont das zeitliche Zusammenfallen der Entwicklung der Atelektasen mit den "pulmonalen hyalinen Membranen", er stellt jedoch fest, daß die bevorzugte Lokalisation dieser Membranen in der Peripherie, d.h. in den am intensivsten durchbluteten Lungenteilen liegt, und daß sie nur in entfalteten, dagegen niemals in Koliapsbezirken vorkommen. Außerdem findet man diese Veränderungen nur in bereits beatmeten Lungenabschnitten vor (BRUNS und SHIELDS, KLOOS u.a.). Diese Beobachtungen sowie unsere Untersuchungsergebnisse sprechen eher dafür, daß die Atelektase vermutlich auch mechanisch, nämlich durch die Einengung des Alveolarraumes infolge der Praestase bedingten Kapillarerweiterung zustandekommen kann.

Die Einatmung von unphysiologisch hohen Kohlensäuremengen hatte eine tiefgreifende Strukturänderung der Rattenlunge zur Folge. Den äußerlich kompakten und dunkelrot gefleckten Lungen entsprach das mikroskopische Bild atelektatischer und hämorrhagischer Bezirke. Betrachtet man die Lungenbefunde bei unseren hyperkapnischen Versuchstieren genauer, so ist festzustellen, daß sowohl die Gefäße als auch die Kapillaren geschädigt wurden. Nicht nur die terminalen Pulmonalarterien, sondern auch die kleineren Pulmonalvenen waren in den schlecht entfalteten Lungenbezirken nach 15%iger und 20%iger CO_2-Atmung enggestellt, während größere Gefäße nicht wesentlich beeinflußt wurden. Die Gefäßmedia war außerdem durch Muskelfaserverquellung verdickt, daneben zeigte sich eine Vakuolisierung des Endothels und Verbreiterung der Grundmembran. Auffallend war die Praestase und teilweise Stase der Lungenkapillaren im Zusammenhang mit den Zeichen

der Permeabilitätsstörung, nämlich einem eiweißreichen intraalveolären Oedem und einem entzündlichen Oedem des Interstitiums. Mit steigender CO_2-Konzentration nahm auch das Ausmaß dieser Gewebsveränderungen zu.

Das Zusammentreffen von zwei Veränderungen verdient dabei besondere Beachtung:
I. Die Erhöhung des pCO_2 im Pneumoperitoneum (entsprechend dem pCO_2 des venösen Kapillarschenkels).
II. Die Kreislaufstörung der terminalen Strombahn der Lunge mit der konsekutiven Permeabilitätsstörung und den deutlichen entzündlichen Veränderungen.

Die Schlußfolgerung, daß es sich um eine durch Hyperkapnie hervorgerufene Lungenveränderung handelt, ist daher berechtigt. Es ist weiterhin anzunehmen, daß die Störung des Blutkreislaufes der Lunge hierbei einen wesentlichen Effekt darstellt. Inwieweit diese Störung durch die Einengung der kleineren Pulmonalvenen oder Pulmonalarterien verursacht war, konnten wir nicht feststellen. Es muß aber auch dahingestellt bleiben, ob man von morphologischen Befunden auf funktionelle Veränderungen dieser Art Rückschlüsse ziehen kann, zumal es sich hierbei um postmortale Zustandsbilder handelt, und unsere Versuchstiere in einer Aethernarkose getötet worden sind.

Daß die CO_2 in höheren Konzentrationen angewandt eine sehr starke lokale Wirkung auf die Gefäße ausübt, geht aus anderen Beobachtungen hervor. Schon früher wurde bei klinischen und experimentellen Vergiftungen mit Kohlensäure, ähnlich wie bei unseren Versuchstieren, eine "Stauungslunge" beobachtet (KLOOS u.M., MEESSEN,PICHOTKA,

REUTTER). Wir haben neben der Kontraktion auch noch andere Veränderungen an den Lungengefäßen wie Intimaschädigung und homogene Verquellung der Gefäßwand festgestellt, die auch durch den subakuten Versuch von LESCH bestätigt werden konnten. Nicht nur nach 15%- und 20%iger CO_2-Atmung, sondern bereits bei 3% CO_2 in der Atemluft kam es zu Gefäßwandveränderungen (ZINCK). Also handelt es sich hierbei sowohl um funktionelle als auch um organische Gefäßveränderungen, die letztlich aus mechanischen Gründen zur Blutdruckerhöhung im kleinen Kreislauf führen können.

Die Gefäßmotorik in der Lunge wurde in zahlreichen physiologischen Versuchen untersucht, ohne daß sie zu ganz eindeutigem Ergebnis geführt hätten. EULER und LILJESTRAND sowie MEVES beobachteten z.B. bei Katzen eine Druckerhöhung in der A.pulmonalis durch gleichzeitig bestehende Hypoxie und Hyperkapnie (5% CO_2). Der Arteriolenwiderstand war erhöht, zugleich verminderte sich die durch die Lunge strömende Blutmenge. Aehnliches wiesen DIRKEN und HEEMSTRA bei Kaninchen und Affen nach. Die gleichartige Kreislaufveränderung sowohl bei isolierten Lungen als auch am ganzen Versuchstier ließ vermuten, daß die Hyperkapnie bzw. die Hypoxämie nicht nur die nervale Gefäßmotorik beeinflußt, sondern auch direkt auf die Gefäße wirkt (MEVES, ROSSIER u.M.). Anhand seiner Untersuchungen an Katzen stellte NISELL fest, daß nach CO_2-Atmung eine Gefäßkontraktion in den Venen und Venolen stattfindet. Von vielen Autoren wird die Gefäßkontraktion der "postkapillaren" Gefäßabschnitte für die Pulmonalhypertonie verantwortlich gemacht. BEAN beobachtete bei seinen Versuchen neben einer Erweiterung der Gefäße, die eine Blutspeicherung ermöglichen, auch eine gleichzeitige

Venolenkontraktion. Die oft widerspruchsvollen Versuchsergebnisse ließen sich einerseits durch die verschiedene Versuchsanordnung, anderseits jedoch dadurch erklären, daß auch das Nervensystem mittels der verschiedenen Reflexe aus der Bronchialschleimhaut und den Gefäßen selbst mannigfach in die lokale und chemisch gesteuerte Vasomotorik einzugreifen vermag. Es sei hier z.B. auf die aurikulo-pulmonalen und verschiedenen Chemoreflexe hingewiesen, deren Bedeutung u.a. NISELL betonte.

Nach DUKE findet die Vasokonstriktion nicht nur an den Venolen, sondern auch in anderen Gefäßabschnitten statt. Es ist anzunehmen, daß es sich nicht um eine isolierte Arterien- oder Venolenkontraktion, sondern um eine durch die Kohlensäure verursachte Störung der Gefäßmotorik an beiden Gefäßgebieten handelt. Nach EULER soll die Kontraktion dort erfolgen, wo die Hyperkapnie oder Hypoxie zuerst einwirkt. Bei der primären Aenderung der Gasspannungen im Blut soll die Wirkung an den Arteriolen ansetzen. Wenn sich jedoch die Partialdrucke in der Einatmungsluft ändern, dann kontrahieren sich die Venolen zuerst. Dadurch werden normalerweise automativ-kompensatorische Regulationen erklärt, nämlich daß z.B. bei ungenügender Ventilation eine Verlangsamung der Geschwindigkeit des Blutdurchflusses in Folge einer Venolenkontraktion auftritt, die über längere Zeit den vollen Diffusionsausgleich gewährleistet. Dagegen war in unserem Experiment dieser Mechanismus nicht mehr sinnvoll, weil dadurch die Kohlensäurediffusion in die Lunge nur noch erhöht wurde.

Die hämodynamischen Faktoren spielen auch bei der Entwicklung der Kapillarwandschädigung sicherlich eine wichtige Rolle. Mindestens ebenso bedeutungsvoll ist jedoch auch die direkte toxische Kohlensäureeinwirkung und die damit verbundene Veränderung der Blutzusammensetzung.

Bei 15%- und 20%iger CO_2-Atmung war nach unseren Untersuchungen die Kapillarlichtung stark, teilweise im Sinne der Stase erweitert, die Grundmembran homogen verquollen, stellenweise eingerissen, während die vergrößerten und vakuolisierten Endothelien von der Grundmembran abgelöst wurden. Neben der beobachteten Geldrollenbildung der Erythrozyten war eine Leukozytose im Blut deutlich geworden. Eine Erhöhung der CO_2-Konzentration in der Atemluft von 15% auf 20% erbrachte keine auffällige Zunahme dieser Veränderungen.

Durch die Poren zwischen Lungenkapillaren und Alveolenwand besteht eine ständige Diffusion von Flüssigkeit, wobei normalerweise die nach innen gerichtete Diffusion die nach außen erfolgende Diffusion erheblich übertrifft. Bei der Permeabilitätssteigerung erfolgt eine Umkehr dieses Prozesses. Die Poren der Atemmembran können sich bei der Oedembildung wie die Poren des Peritoneums erweitern (HAYEK). Sowohl Sauerstoffmangel (PONDER) als auch Kohlensäurevermehrung (HALMAGYI) führen zur Permeabilitätssteigerung und zum Lungenödem. Die Hypoxie und Hyperkapnie bedeuten einen Gewebereiz, worauf das Gewebe mit einer "Reizazidose" (FRUNDER) und entsprechender entzündlicher Veränderung reagiert. Es kommt zu einer vermehrten Diffusion und Exsudation sowie zur Leukozytenemigration in die Alveolen, wobei die Endothelien

sich abrunden, Vakuolen bilden und z.T. von ihrer Unterlage abgelöst werden.

Solche Kapillarveränderungen wurden nicht nur im Experiment bei Sauerstoff- oder Kohlensäurevergiftung, sondern auch bei an Dyspnoe verstorbenen Neugeborenen festgestellt. Häufig findet man bei ihnen im Zusammenhang mit der Kapillarektasie auch fibrinreichen geformten Alveolarinhalt (v.BREEMEN und M.). Die Entwicklung dieser sog. "pulmonalen hyalinen Membranen" beginnt gewöhnlich mit der Ansammlung eines homogenen Eiweißmaterials zwischen Kapillarendothel und Alveolarepithel,das nachgewiesenermaßen aus Mukopolysacchariden, Muko- und Glukoproteiden besteht (KLOOS und WULF). Diese Veränderungen sind nicht nur in lichtoptischen, sondern auch in elektronenmikroskopischen Untersuchungen mehrmals nachgewiesen worden (SCHULZ, GIESEKING). Bei unseren Versuchstieren mit CO_2-Atmung fanden wir aber trotz ähnlicher pathogenetischen Mechanismen keine hyalinen Alveolarbänder (s.Kap.D).

Die meist fleckförmigen, besonders auch in der Nähe der Pleuren vorkommenden Blutungen sind ursächlich nicht ganz geklärt. Es ist bekannt, daß pleuranahe arteriovenöse Anastomosengefäße und sog. "Riesenkapillaren" vorkommen (JUNGHANNS, HAYEK), die viel empfindlicher gegenüber Schädigungen reagieren sollen als andere Gefäße. Da aber diese Blutungsbezirke nicht ausschließlich in dieser Gegend vorkommen, so wäre aufgrund der azinösen Verteilung anzunehmen, daß es sich hierbei um eine Blutung aus den varikös erweiterten Gefäßanastomosen der zugehörigen Bronchiolen und Dd.alveolares handelt. Einen Unterschied in der Zahl und im Verteilungsmuster dieser

Blutungen bei den verschiedenen Versuchsgruppen konnten wir nicht beobachten.

Zu dem pulmonalen Hochdruck und der Permeabilitätssteigerung der Kapillaren bei der Hyperkapnie gesellen sich noch andere gleichsinnige Faktoren. Die Blutfülle der Lungen nach Kohlensäureatmung beruht wahrscheinlich auf einer tiefgreifenden Veränderung des ganzen Blut- und Kreislaufsystems. MALORNY stellte nach künstlicher Hyperkapnie eine Hydrämie fest, die von einer Blutmobilisation begleitet wurde und dadurch das Herzminutenvolumen vergrößerte. Die anfängliche Blutverdünnung führte aber gleichzeitig auch zur Abnahme des kolloidosmotischen Druckes mit nachfolgender Senkung des Albumin-Globulin-Quotienten, wodurch eine Permeabilitätssteigerung nur noch unterstützt wurde. Die Hyperkapnie konnte andererseits nicht ohne Einfluß auf den Elektrolythaushalt geblieben sein. Leider ist es bei unseren Versuchen aus methodischen Gründen nicht gelungen Na^+, K^+ und Ca^{++} genau zu bestimmen. MALORNY konnte nach CO_2-Atmung eine Vergrößerung des K^+/ Ca^{++}-Quotienten durch die Abnahme des Serum-Ca^{++} feststellen. Ca^{++} wird bekanntlich zur Abdichtung der Gefäßmembran gebraucht, also muß eine solche hyperkapnische Hypokalzämie ebenfalls die Permeabilitätsstörung beschleunigen.

Der Elektrolythaushalt und das Säure-Basen-Gleichgewicht wird von mehreren Organen gesteuert. So sind neben der Lunge z.B. noch Niere, Leber, Milz und auch die Haut bei der Erhaltung des Gleichgewichtes wesentlich mitbeteiligt. Die bei unseren Versuchen beobachteten hyperkapnischen Nierenveränderungen in Form einer Aktivierung der Tubulusepithelien (siehe bei MUELLER) besagen auch, daß der

Organismus nach Ausschaltung der Lunge durch Kohlensäureatmung die Niere in erhöhtem Maße zur Kompensation der Störungen heranzieht. In dieser Versuchsphase ist die Lebensfähigkeit der Tiere weitgehend von der Kompensationsmöglichkeit anderer Organe abhängig. Nur dadurch ist zu erklären, daß ein großer Anteil unserer Versuchstiere trotz schwerster Beeinträchtigung der Lungenfunktion bis zum 17.Versuchstage am Leben blieb.

Die Hyperkapnie beeinflußt auch die Stoffwechselvorgänge und humoralen Gleichgewichtsverhältnisse. Sie bewirkt z.B. schon frühzeitig eine kontrainsuläre Hyperglykämie. Besonders die Leber reagiert auf die CO_2-Atmung mit beschleunigtem Abbau ihrer Glykogen-Vorräte (BLUM). Gleichzeitig wird der Kalzium- und Phosphorstoffwechsel über das parathyreoidale System verändert, indem es zur Ca^{++}-Abnahme im Blut und vermehrten Ausscheidung des Kalziums im Urin kommt. Ausserdem bestehen wahrscheinlich sehr enge Beziehungen zwischen der Kohlensäurewirkung und der Funktion des Fermentes Carboanhydrase.(BLUM).

Auffällig war, daß bei unseren Versuchstieren durch Steigerung der CO_2-Konzentration in der Atemluft auch die Leukozytenzahl im Blut zunahm, und es zu einer vermehrten Emigration in das Gewebe und in die Lufträume kam. Nach 20%iger CO_2-Atmung war die Leukozytenvermehrung noch deutlicher als nach 15%iger CO_2-Atmung, obwohl die pCO_2 im Pneumoperitoneum bei den Tieren dieser beiden Versuchsgruppen etwa in gleicher Höhe lag. Offenbar bewirkt die Hyperkapnie eine gesteigerte Ausschüttung von weißen Blutkörperchen, eine entzündliche Diapedese von Blutplasma und Leukozyten und eine Vermehrung der Leukozyten im Alveolarraum. Auch die

Versuche von SCHAEFER bei subakuter Einatmung von 24%iger CO_2 zeigten eine Zunahme der weißen Blutkörperchen im peripheren Blut sowie eine Verschiebung des Lymphozyten-Leukozyten-Verhältnisses zugunsten letzterer. Eine Leukozytose mit entzündlicher Infiltration des Gewebes fand man aber nicht nur bei der Hyperkapnie (LESCH, SCHAEFER und M.), sondern auch im Hyperoxieversuch (LIEBEGOTT, MEESSEN). Es wäre daher denkbar, daß sie durch Sekundärinfektion des vorgeschädigten Lungengewebes entstünde. Die primäre Ursache einer Leukozytose ist aber wahrscheinlich doch die lokale Reizwirkung der eingeatmeten Gase, weil nämlich alle Versuchstiere, die CO_2 atmeten, eine Leukozytose zeigten.

Wir fanden außer dieser Veränderung nach CO_2-Atmung regelmäßig eine ödematöse Verquellung des Interstitiums sowie eine Nekrose von Interstitialzellen. Nach 20%iger CO_2-Atmung war dies noch eindeutiger als nach 15% CO_2. Schon früher haben KLOOS, MALORNY und WULF nach Hyperkapnie sowie PICHOTKA, LIEBEGOTT nach Hyperoxie diese Wirkung auf das Interstitium festgestellt. Es konnte sogar eine Hyalinisierung der Septen bis zur "fibrinoiden Nekrose" beobachtet werden. Auch elektronenmikroskopisch wurde dieser Befund erhoben (SCHULZ). Aehnliche Veränderungen sind, wenn auch nicht so ausgeprägt, bei der experimentellen metabolischen Azidose beschrieben worden, die durch eine Ansäuerung mit NH_4Cl und Milchsäure erreicht wurde (KLOOS, MALORNY und WULF). Auch andere Reizstoffe, z.B. Kampfgase führen zu den gleichen Veränderungen. Gerüstverquellung und Faserverdickung können außerdem durch Lungenstauung bei Mitralvitien hervorgerufen werden, zumal bei diesen

Krankheiten eine chronische azidotische Stoffwechsellage besteht (ROSSIER und M.). Man kann also diese Lungenveränderungen nicht als die spezifischen Folgen einer CO_2-Wirkung ansehen. Bei der respiratorischen Azidose kommen aber noch zusätzliche Schädigungen dadurch zustande, daß durch die CO_2-Atmung verschiedene Glykoproteide "ausgeschwitzt" werden (KLOOS und WULF), die zu einer Schädigung der elastischen Faserstrukturen führen (LESCHKE). Die Folge davon ist die Verringerung der Eigenelastizität der Lunge und eine erschwerte Atemarbeit (ROSSIER und M.).

Neben der oben erwähnten Leukozytenvermehrung und Mesenchymalveränderung zeigten sich mit steigender Hyperkapnie zunehmende Zytoplasma- und Zellkernveränderungen an den Alveolarepithelien. Die meisten Deckzellen lagen zwar noch direkt der Grundmembran auf, doch sah man schon frühzeitig eine Vergrößerung der Epithelien. Das gedunsene und sehr helle Zytoplasma war gekörnelt und enthielt zahlreiche kleine Vakuolen. Im späteren Versuchsverlauf erschien eine immer stärker werdende Desquamation solcher Zellen oder auch ganzer Deckzellverbände, wobei man verschiedene Stadien der Ablösung beobachten konnte. Viele dieser Zellen hatten, bei höheren CO_2-Konzentrationen mehr als bei niedrigeren, geschädigte Zellkerne. Besonders bei 20%iger Kohlensäureatmung fand sich viel Zelluntergang. Die nekrotischen Zellen wurden von Phagozyten aufgenommen. Diese Veränderungen waren vom 7. bis zum 16.Versuchstag am deutlichsten vorhanden.
Auch elektronenoptisch konnte man nach Hyperkapnie eine Verdickung der Grundmembran zwischen Kapillaren und Alveolen sowie Vakuolisierung der Alveolarepithelien

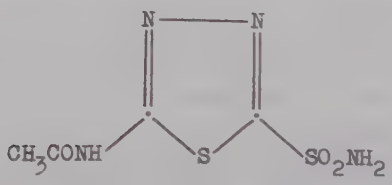
und der Kapillarendothelien feststellen (SCHULZ, POLICARD). Bei experimentell erzeugten hyalinen Membranen durch CO_2-Atmung fand man daneben auch "unbeschädigte" Deckepithelien (v.BREEMEN und M., SCHULZ). Eine Diapedese in das Alveolarlumen muß aber nicht unbedingt mit einer Zelldesquamation einhergehen. Bei der Oedementwicklung schwellen nämlich die Zellen und Zellfortsätze an, und es werden Vakuolen gebildet, die elektronenoptisch das gleiche Material enthalten, das die Oedemflüssigkeit bildet (BARGMANN und M.). Es läßt sich ein deutlicher transzellulärer Transport dieser Eiweißflüssigkeit der Vakuolen von den Endothelien durch die verdickte Basalmembran in die Alveolarepithelien, und von hier die Abgabe in die Alveolen verfolgen (GIESEKING, WOLF). Der Zusammenhang der Endothel- und Epithelschicht kann dabei erhalten bleiben. Die zeitweilige Verdickung der "Atemmembran" kann sich vollkommen zurückbilden.

Die Vakuolenbildung im Zytoplasma entsprach der Transformierung der Zellstrukturen durch die Hyperkapnie in Form der Mitochondrienschwellung (SCHULZ, KLOOS und M.). Sie zeigt einerseits die erhöhte Aktivität der Epithelien an, anderseits ist sie als vakuolige Degeneration bereits Ausdruck einer irreversiblen Störung des oxydativen Zellstoffwechsels. In den Epithelien vermehren sich auch die lamellären Cytosomen, die für die Synthese der Mucopolysaccharide verantwortlich sind. Aus den Zellen werden submikroskopische lipoidhaltige Cytosomen in das Alveolarlumen ausgestoßen, die chemisch veränderte "Mitochondrientrümmer" darstellen. An die Mitochondrien- und Cytosomentätigkeit sind noch andere Funktionen, z.B. die der Aktivierung der Fibrinolysokinase

(Plasminogen) gebunden (LIEBERMAN), die besonders im Hinblick auf die veränderten Gerinnungsverhältnisse bei der Kohlensäureatmung von Wichtigkeit ist (Kap.D.).

B. Die Wirkung von Diamox

In unserem Experiment wurden relativ hohe Kohlensäurekonzentrationen angewandt, die in der menschlichen Pathologie, abgesehen von akuten Vergiftungsfällen nicht vorkommen. Aehnliche Verhältnisse, nämlich Veränderung der Partialgasdrucke im Blut sind aber, wenn auch nicht in so ausgeprägtem Maße, bei der respiratorischen Insuffizienz verschiedener Genese zu finden, die zu einer hypoventilatorisch bedingten Hyperkapnie führt. Bei diesen Fällen ist eine Erhöhung des CO_2-Partialdruckes im Blut über 70 mmHg keine Seltenheit (Globalinsuffizienz nach ROSSIER). Im klinischen Schrifttum wird in diesem Zusammenhang über eine mehr oder weniger erfolgreiche Therapie dieser respiratorischen Insuffizienz mit dem Diuretikum und Carboanhydrase-Hemmer "Diamox" (LEDERLE Arzneimittel Cyanamid GmbH, München-Pasing) berichtet. Wir haben darum diesen Wirkstoff auch bei unseren Versuchstieren angewandt.



Diamox (Azetazolamid; 2-Acetylamino-1,3,4-thiodiazol-5-sulfonamid).

Bekanntlich katalysiert das Ferment Carboanhydrase die folgende Raktion: $H_2CO_3 \rightleftharpoons CO_2 + H_2O$. Carboanhydrase kommt in größeren Mengen in der Magenschleimhaut, in der Niere, Lunge, in Ciliarkörper, Gehirn, in den Erythrozyten und noch in manchen anderen Organen vor. Sie ist meist überschüssig vorhanden und bei Ratten etwa 3-4mal aktiver als beim Menschen (GIBIAN). Durch Dissoziierung der H_2CO_3 wird die H^+-Abgabe in der Niere und die CO_2-Abrauchung in der Lunge gefördert.

Nach der Hemmung der Carboanhydrase-Aktivität kommt es zu einer verminderten H^+-Abgabe und dadurch zu einer vermehrten $Na^+HCO_3^-$-Ausscheidung mit nachfolgender Diurese in der Niere. Außerdem verliert der Körper größere Mengen an K^+. Durch die verminderte tubuläre Rückresorption von HCO_3^- sinkt zwar die Kohlensäurespannung, aber gleichzeitig auch die Alkalireserve des Blutes. Die hiermit verbundene hyperchlorämische metabolische Azidose soll den bei respiratorischer Insuffizienz an die Hyperkapnie gewöhnten Atemzentren neue Impulse verleihen. Schließlich soll dadurch die Wiederherstellung der normalen Empfindlichkeit des Atemzentrums auf das Niveau der CO_2-Spannung erreicht werden, und zwar nicht nur durch den geschilderten Mechanismus der Ueberlagerung einer respiratorischen Azidose von einer metabolischen Azidose, sondern auch durch eine Verminderung der Liquorproduktion, und damit des intrakraniellen Druckes.

In den Berichten über die Behandlungsergebnisse bei Emphysem und Cor pulmonale mit Hyperkapnie herrscht aber keine Einigkeit darüber, ob Diamox die respiratorische

Insuffizienz eindeutig zu verbessern vermag. Es konnte oft nur eine subjektive Besserung im Zusammenhang mit einer geringfügigen Senkung des CO_2-Partialdruckes, jedoch nicht eine generelle Zunahme des Atemminutenvolumens erreicht werden. Auch andere Funktionsproben der Atmung, wie z.B. die Vitalkapazität, der Atemstoßwert und Atemgrenzwert sowie die alveolo-arterielle Differenz der O_2-Spannung zeigten keine eindeutige Normalisierung (MARX). Obwohl eine Verminderung der Hyperkapnie nach Diamox eintrat, blieb es doch sehr zweifelhaft, ob sie der bedenklichen zusätzlichen Erhöhung der Blutazidose entgegenwirken konnte.

Wir konnten bei unseren Diamox-Kontrolltieren (Gr.III/1) eine Senkung des durchschnittlichen Kohlensäure-Partialdruckes und eine geringfügige Erhöhung des Sauerstoff-Partialdruckes im Pneumoperitoneum feststellen. Dem entsprach auch die Verschiebung des Harn-pH mehr zum basischen Bereich hin, die dadurch zu erklären ist, daß nach Diamox eine vermehrte Ausschwemmung von Alkali stattfindet. Ob es bei den Tieren gleichzeitig zu einer Diurese kam, konnten wir aus methodischen Gründen nicht feststellen, jedenfalls tranken die Tiere größere Mengen Wasser. Auffällig war demgegenüber der histologische Unterschied zwischen Leerkontrolltieren und Diamox-Kontrolltieren trotz einer fehlenden Hyperkapnie bei den letzteren. Es fanden sich nämlich bei ihnen eine deutliche Hyperämie mit einer mittelgradigen Leukozytose und Quellung der Erythrozyten, Zytoplasmakörnelung und Desquamation der hydropischen Alveolarepithelien sowie eine Vakuolisierung der Endothelien, während die Grundmembran und das Interstitium mit der Zeit zunehmend leicht ödematös gequollen waren (Abb.9).

Bei den Versuchstieren, die 15%ige Kohlensäure einatmeten (Gr.III/2), ist aber durch die Verabreichung von Diamox die erwartete Verminderung der Hyperkapnie ausgeblieben. Auch im klinischen Verhalten der Versuchstiere zeigte sich keine Besserung, sondern eher eine Verschlechterung mit Exsikkose. Die Alkalisierung des Harnes durch Ausscheidung basischer Valenzen (HCO_3^-) trat bei ihnen nicht ein (pH: 6,6). In diesem Sinne sprechen auch die Nierenbefunde, die an den gleichen Versuchstieren erhoben werden konnten (MUELLER), nämlich eine verringerte Aktivität der Tubulusepithelien. Im histologischen Bild bestanden ausgeprägte Lungenveränderungen, die sich von denen der Gr.I/2 nur durch stärker ausgeprägte Permeabilitätssteigerung und entzündliche Veränderung unterschieden (Abb.10). Sowohl das klinische Bild als auch die höhere Mortalität dieser Tiere belegen, daß durch Zugabe von Diamox die Grenze der Kompensationsfähigkeit einer chronischen CO_2-Vergiftung überschritten wird.

Bemerkenswert sind auch die bei den "Diamox"-Kontrolltieren nachgewiesenen Lungenveränderungen, die also ohne Erhöhung der pCO_2 zustande kamen. Diamox führt als Inhibitor der Carboanhydrase zu einer K^+- und Na^+-Verarmung und dadurch zur H^+- und Cl^--Vermehrung im Organismus. Diese Medikation wird somit Anlaß zur Entstehung einer azidotischen Stoffwechsellage, die ihrerseits eine Kolloiddehydratation mit gleichzeitiger Wassermobilisation zur Folge hat (GASCH und KRUECK). Aehnliche Lungenveränderungen sind bei experimenteller Ansäuerung mit Milchsäure, NaCl, NH_4Cl und Essigsäure gefunden worden (KLOOS und MALORNY und WULF). Dabei

zeigte sich eine Vergrößerung und Granulierung der Zellen sowie eine ödematöse Gewebslockerung. SCHULZ beobachtete kürzlich die Veränderung der submikroskopischen Strukturen nach Diamox. Danach ist das hervorstechendste Merkmal der Zellveränderungen die Lockerung der Grundsubstanz des Cytoplasma und die Vergrößerung des Ergastoplasmas, die besonders auf der starken Vermehrung der Mikrobläschen und der Gamma-Cytomembranen beruht. Eine Mitochondrien-Transformation wie bei der Atmung von CO_2 findet nur in geringerem Maße statt, nämlich nur insofern, als sie für die Entwicklung des Golgi-Apparates wichtig ist; sie kommt wahrscheinlich durch eine verminderte alveoläre CO_2-Freisetzung durch Diamox-Gabe zustande. Gleichzeitig kommt es zu einer Quellung der Erythrozyten. Außerdem ist eine Vermehrung der Retikulozyten im Blut infolge Mitochondrien-Vergrößerung nachweisbar. Daneben entwickeln sich verschiedene Cytosomenformen in den Alveolarepithelien, darunter besonders lamelläre Konfigurationen, die für die Synthese der Mukopolysaccharide Bedeutung haben sollen.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß Diamox bei unseren Versuchsratten keine günstige Wirkung hatte, und bei gleichzeitiger CO_2-Atmung sogar zu einem Zusammenbruch der Regulationsmechanismen geführt hat, infolge dessen mehr als ein Drittel der Versuchstiere innerhalb von 7 Versuchstagen zugrunde ging. Die Verstärkung der metabolischen Azidose bei hochgradiger Insuffizienz der Lungenventilation hatte eine schnelle Dekompensation zur Folge.

C. Die Wirkung des Natriumbikarbonates

Die Verabreichung von $NaHCO_3$ hat im allgemeinen einen gegenteiligen Effekt auf die Körperfunktionen wie eine Azidose. Sie führt nämlich mit Zunahme der Alkalireserve zur metabolischen Alkalose und gleichzeitig zu einer Verminderung des Atemminutenvolumens. Dadurch erhöht sich die Kohlensäurekonzentration geringgradig, während die Sauerstoffkonzentration im Blut abnimmt. Der respiratorische Quotient steigt an. Außerdem wirkt das $NaHCO_3$, ähnlich wie eine Azidose, auf die Verbrennungsvorgänge ein und steigert den Stoffwechsel (WUTH).

Bei unseren Versuchstieren, die $NaHCO_3$ in Wasser gelöst zum Trinken erhielten, konnten wir keine wesentliche Veränderung der Partialgasdrucke im Pneumoperitoneum feststellen, aber das Harn-pH war deutlich alkalisch eingestellt, als Zeichen dafür, daß der Ueberschuß an Alkali in der Niere ausgeschieden wurde. Auffällig war aber auch ein vermehrtes Schwitzen dieser Tiere und eine relative Polydipsie. Da die 2%ige $NaHCO_3$-Lösung eine ungewöhnlich hohe Konzentration darstellt, ist dies nicht verwunderlich. Eine Stoffwechselsteigerung (WUTH) erklärt das Zustandekommen dieser Symptome sowie die erhöhte Sekretion im Bronchialsystem und die Vergrößerung und "Aktivierung" der Deckzellen im histologischen Bild der Rattenlungen. Durch die schlechtere Entfaltung des Lungengewebes konnte man auf eine verminderte Ventilation schließen.

$NaHCO_3$ konnte in unserem Experiment die Schädigung durch die CO_2 nicht verhindern, sondern nur zum Teil abschwächen. So hatte die Einatmung von 15%iger Kohlensäure

bei gleichzeitiger Verabreichung von $NaHCO_3$ eine geringere Oedementwicklung in der Lunge zur Folge. In den Alveolen befand sich nur wenig hyalines Eiweißmaterial, auch die entzündlichen Veränderungen des Interstitiums und die Verquellung der Gefäßmedia waren geringer ausgeprägt als bei den Versuchstieren ohne Bikarbonatgaben.

Demgegenüber konnten wir bei Tieren mit 20% Kohlensäure in der Atemluft bis auf eine geringere ödematöse Lockerung der Bronchialwand keine eindeutige $NaHCO_3$-Wirkung feststellen. Bikarbonatgabe kann daher eine Hyperkapnie nur dann kompensieren, wenn die CO_2-Konzentration in der Atemluft 15% nicht überschreitet. LESCH fand bei Ratten mit subakuter CO_2-Vergiftung bei gleicher Anordnung des Experimentes eine spontan mit steigender CO_2-Konzentration in der Atemluft parallel gehende Zunahme der Bikarbonatwerte im Blut bis zu 29 mval/l bei 15% CO_2. Wurde die CO_2-Konzentration in der Atemluft jedoch auf 20% erhöht, so wurden die Bikarbonatwerte rückläufig. Auch LESCH gelang es in diesem Falle nicht, durch Verabreichung von Bikarbonat die Azidose der Tiere zu beeinflussen.

Bikarbonatgaben hatten auch keinerlei kompensierende Wirkung auf Lungenveränderungen von Versuchstieren, die Diamox erhielten. Man mußte sogar im Gegenteil den Eindruck gewinnen, als ob die Diamox-Wirkung durch $NaHCO_3$ gefördert würde. Wir fanden bei Tieren der Versuchsgruppe IV/2 ein besonders schweres entzündliches Oedem im Interstitium der Lungen, und konnten bei einem einzigen Tier sogar eine Verdichtung der Eiweißmassen zu hyalinen Membranen beobachten (Abb.11 und 12).

Die Ursache hierfür mag darin gesehen werden, daß das Bikarbonat die Diamox-Wirkung beschleunigt und verstärkt (HOFFMANN-CREDNER und M., HOFFMEISTER und KRUECK). Die Kombination einer respiratorischen Azidose mit einer metabolischen Alkalose ist geradezu conditio sine qua non für die Diamox-Wirkung. Es ist deswegen auch in der klinischen Behandlung üblich, zur Herbeiführung des diuretischen Effektes vor der Diamox-Gabe eine künstliche Alkalisierung und Basensubstitution mit $KHCO_3$ vorzunehmen (HOFFMEISTER und KRUECK).

Bei unseren Versuchstieren kam es jedoch durch ähnliche pathogenetische Mechanismen bei gleichzeitiger Anwendung von CO_2, Diamox und $NaHCO_3$ zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes und ausgeprägten morphologischen Veränderungen des Lungengewebes.

D. Die Beziehungen zum Blutgerinnungssystem

Nach CO_2-Atmung fanden wir bei unseren Versuchsratten Oedem und homogen-fädiges Eiweißgerinnsel in den Alveolen, das sich unterschiedlich stark eosinrot angefärbt hatte und nur gelegentlich eine schwache PJS-Reaktion zeigte. Teilweise war das homogene Gerinnungsmaterial bandförmig gegen die Alveolarwand gepresst. Dies war besonders bei der CO_2-Diamox-Versuchsgruppe mit gleichzeitiger Verabreichung einer 2%igen $NaHCO_3$-Lösung (Gr.IV/2) ausgeprägt (Abb.11). Nur bei einem am 5.Tag verstorbenen Tier der gleichen Versuchsgruppe fanden

wir an manchen Stellen verklumptes hyalines Eiweißmaterial mit eingeschlossenen Zelltrümmern bzw. pyknotischen Kernen, das stark an die Formen abgelöster hyaliner Membranen erinnerte (Abb.12). Der pCO_2 und pO_2 im Pneumoperitoneum dieser Ratte war wegen der postmortalen Bestimmung nicht verwertbar, so daß wir keine Beziehung zur Hyperkapnie feststellen konnten. Die wenigen hyalinen Alveolarbänder waren im aufzweigenden Ductus alveolares eines Bronchiolus terminalis lokalisiert.

Bemerkenswerterweise haben wir aber bei unseren Versuchen mit Ausnahme eines Tieres keine pulmonalen hyalinen Membranen erzielt, wie sie z.B. bei Meerschweinchen durch ähnliche Versuchsanordnung (MEESSEN, ZINCK und KLEIN, KLOOS und M. u.a.) sowie bei hochkonzentriertem Sauerstoff in der Atemluft gesetzmäßig erzielt werden konnten (BRUNS und SHIELDS, DE und ANDERSON, PICHOTKA, PICHOTKA und KUEHN, LIEBEGOTT). Solche hyalinen Membranen wurden außerdem in vielen Fällen bei den an Asphyxie gestorbenen Neugeborenen vorgefunden (HOCHHEIM, JOHNSON und MEYER, BLYSTAD und M., AREY und DENT u.a.). Auch Experimente bei Kaninchen, Katzen und Hunden sowie bei Mäusen und Fröschen führten, wenn auch nicht so regelmäßig, zu ähnlichen Ergebnissen.
Die Membranen enthielten neben der homogenisierten Eiweißgrundsubstanz desquamierte Zell- und Zellkerntrümmer sowie bei Kindern noch Bestandteile der aspirierten Amnionflüssigkeit. Der Aufbau der hyalinen Bänder erfolgte zum Teil durch Einbeziehung der fibrinoid-nekrotischen Alveolarwand und der Epithelien, zum Teil aber auch ohne Beteiligung der unveränderten Epithelschicht (SCHULZ). Anfänglich sah man ein Auseinanderweichen

der Basalmembran und des Epithels mit einer Insudation von komplexen Eiweiß- und Kohlenhydratverbindungen in diesem Zwischenraum. Man konnte verschiedene Uebergangsstadien beobachten, bis endlich eine locker zusammenhängende oder kompakte (ca. 5 Mikron dicke) hyaline Membran entwickelt war (v.BREEMEN und NEUSTEIN und BRUNS). Die bevorzugte Lokalisation der Membranen war im Bereiche der Dd.alveolares und in den terminalen Bronchien.

Der endogene Ursprung der hyalinen Membranen durch eine Kapillarschädigung mit nachfolgender Permeabilitätsstörung kann heute als erwiesen gelten (KLOOS und WULF, WADE-EVANS u.a.). Sowohl bei O_2-Vergiftung als auch bei CO_2-Atmung sind die gleichen Lungenveränderungen lediglich auf die Erhöhung des pCO_2 im Blut zurückzuführen. Auch elektronenmikroskopische Untersuchungen sprechen für den endogenen Entstehungsmechanismus der pulmonalen hyalinen Membranen (MEESSEN und SCHULZ, SCHULZ, GITLIN und CRAIG, v.BREEMEN und M., CAMPICHE und M.).

Wenn bei unseren Versuchsratten, von einer Ausnahme abgesehen, im Gegensatz zu Beobachtungen bei anderen Tierarten nach Hyperkapnie keine hyalinisierten Alveolarbänder gefunden wurden, so mag die Annahme berechtigt erscheinen, daß bei Ratten entweder die Membranentstehung primär verhindert wird, oder ein schneller Abtransport der bereits gebildeten Membranen erfolgt. Letzteres ist unwahrscheinlich, da wir auch bei den bereits am 2.Versuchstag getöteten Tieren keine hyalinen Membranen sahen, obwohl die Membranentwicklung im Tierversuch ihren Höhepunkt zwischen 32 und 64 Stunden erreichen soll (BRUNS und M.). Vielmehr ist anzunehmen, daß Ratten auf

eine CO_2-Vergiftung nicht mit Bildung typischer hyaliner Membranen reagieren.

Vor kurzem traten völlig neue Gesichtspunkte in den Vordergrund, als festgestellt wurde, daß die pulmonale Membran-Krankheit mit Störungen im Gerinnungsmechanismus einhergeht. Die Konzentrationsänderung der Atemgase kann dieses System wesentlich beeinflussen. Hypoxämie erhöht die Gerinnbarkeit des Blutes (MEESSEN, SCHULZ). Die gleiche Wirkung hat auch die Erhöhung der CO_2-Konzentration im Blut (MIX). Dagegen dürfte die Senkung des Ca^{++}-Spiegels bei der Hyperkapnie (s.Kap.A) einen gerinnungsverzögernden Effekt haben (MALORNY). Erwähnenswert ist die Tatsache, daß bei der Entwicklung von hyalinen Membranen infolge von CO_2-Vergiftung, wie auch bei bestimmten immunbiologischen Reaktionen (z.B.Lupus erythematodus, ZETTERSTROEM und M.) hochmolekulares Eiweiß, wie z.B. die Globulinfraktion im Blut erhöht ist (MALORNY). In dem mit pulmonalen hyalinen Membranen teilweise kombiniert auftretenden eiweißreichen Lungenödem wurden ebenfalls Globuline nachgewiesen (WEBER). v.BREEMEN, NEUSTEIN und BRUNS konnten elektronenmikroskopisch auch fibrinähnliche Strukturen darstellen. Die Ausscheidung von Fibrin wurde durch Etikettierung mit Fluoreszein bewiesen, wobei die verschiedenen Stadien der Gerinnung beschrieben werden konnten (GITLIN und CRAIG). Der meist negative Ausfall der Fibrinfärbung nach WEIGERT kann nicht als Gegenbeweis gelten, da für diese Farbreaktion eine bestimmte Struktur des geronnenen Materials die Voraussetzung ist (PICHOTKA und KUEHN, LIEBEGOTT, WADE-EVANS).

Dieses intraalveoläre Fibrin soll im Rahmen der "IV.Phase"

der Blutgerinnung, nämlich der sog. "fibrinolytischen Aktivität" aufgelöst werden (LIEBERMAN). Das fibrinolytische Ferment, Fibrinokinase oder Plasmin genannt (ASTRUP), wird aus einer Vorstufe, aus dem Plasminogen gebildet. Die Plasminentstehung wird einerseits durch verschiedene und teilweise noch nicht näher bekannte Aktivatoren begünstigt, anderseits aber durch Inhibitoren gehemmt. Fast jedes Gewebe und alle Körperflüssigkeiten besitzen solche Plasminogenaktivatoren. Die Aktivität dieser Fermente ist speziell in den Lungen an die Funktion intrazellulärer Organellen, insbesondere der Zytosomen gebunden, sie werden durch die Schädigung und Desquamation der Alveolarzellen besonders stark in den Lufträumen angereichert. Dadurch erhöht sich die lokale Wirksamkeit der Fermente erheblich.

Wenn diese Plasminogenaktivatoren nicht vorhanden sind, oder eine Hemmung der Plasminbildung aus anderer Ursache eintritt, dann wird der fibrinolytische Prozeß nicht vollendet und das geronnene Eiweißmaterial kann nicht aufgelöst werden. Bei besonders stark ausgeprägter Bildung von hyalinen Membranen müssen wir daher einen Mangel an Plasminogenaktivatoren annehmen (LIEBERMAN). Es handelt sich also bei dieser Krankheit um ein Zusammentreffen von Hyperkapnie mit einer besonderen Form der Koagulopathie, deren Wesen bisher noch nicht eindeutig geklärt ist.

Vor kurzem haben KLOOS und LIBAL in ihren Versuchen die These von LIEBERMAN z.T. widerlegen können, indem sie im Lungengewebe bei Neugeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen keine Verminderung des fibrinolytischen Potentials vorfanden. Anderseits konnten sie aber erneut

bestätigen, daß die Fibrinolyseaktivität im Lungengewebe bei den verschiedenen Tierarten beträchtlich variieren kann.

Während z.B. bei Meerschweinchen und Kaninchen eine völlige Insuffizienz der Plasminogenaktivatoren vorliegt, ist bei Versuchsmäusen und bei Versuchsratten (LIEBERMAN) eine solche fibrinolytische Aktivität vorhanden. Dadurch ist wahrscheinlich auch bei unseren Versuchstieren das Ausbleiben der Membranentwicklung im Gegensatz zu den charakteristischen Folgen einer Hyperkapnie bei anderen Tieren zu erklären.

Die oben erwähnten wandständigen hyalinen Alveolarbänder sahen wir im schwerstens veränderten Lungengewebe eines Versuchstieres, das neben der Kohlensäureatmung noch Diamox und Natriumbikarbonat erhielt (Abb.12). Der Organismus verlor in diesem Fall durch die Verabreichung dieser Mittel zusätzlich große Flüssigkeitsmengen. Dadurch ist die Eintrocknung des Oedemmaterials zu vereinzelten und festeren hyalinen Membranen verständlich.

V.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei asphyktischen Neugeborenen findet man als häufige Todesursache die sogenannten pulmonalen hyalinen Membranen im Zusammenhang mit massiven Atelektasen. Es handelt sich dabei um Ausschwitzungen von Mucopolysacchariden und Glucoproteiden in die Dd.alveolares und Alveolen. Nach Ansicht der meisten Autoren entstehen diese Pseudomembranen endogen im Verlaufe einer Hyperkapnie, was auch experimentell im Tierversuch bewiesen worden ist.

2. Nicht alle Versuchstiere reagieren auf CO_2-Atmung gleichartig, insbesondere zeigen Ratten keine Tendenz zur Membranbildung. Aufgabe unseres Versuches war, neben den qualitativen Veränderungen auch Quantität und zeitlichen Ablauf der Lungenschädigung bei Versuchsratten im Verlaufe einer Hyperkapnie festzustellen.

3. Wir verwandten in unseren Versuchen junge Ratten, von denen manche gruppenweise in geschlossenem Käfig 15% - oder 20%ige CO_2 einatmeten, andere aber $NaHCO_3$ oder den Carboanhydrase-Hemmer "Diamox" erhielten. Sie wurden zu verschiedenen Versuchszeiten der histologischen Untersuchung zugeführt.

4. Außerdem haben wir vor dem Tode die bestehenden Partialgasdrucke im Pneumoperitoneum und das Harn-pH bestimmt. Dabei konnte folgendes festgestellt

werden:
Bei den Versuchstieren, die einer CO_2-angereicherten Atmosphäre ausgesetzt waren, stieg der CO_2-Partialdruck im venösen Blut entsprechend der Erhöhung der CO_2-Konzentration in der Atemluft. Dagegen bestand keine Hypoxämie.

5. Bei allen hyperkapnischen Tieren waren die Lungen schlecht entfaltet. Die Alveolen enthielten neben desquamierten Epithelien und Leukozyten verklumpte Eiweißgerinnsel. Typische hyalinisierte Pseudomembranen traten nicht auf. Die präterminalen Lungenvenen und -Arterien waren im Bereiche atelektatischer Lungenbezirke kontrahiert, außerdem trat eine Faserquellung der Media sowie eine Vakuolisierung der Endothelien auf. Im Bereich der Kapillaren bestand eine hochgradige Hyperämie von einer Prästase bis zur Stase, außerdem fanden sich disseminierte Blutungsherde. Im Interstitium zeigte sich Faserquellung und Leukozytenanhäufung, vereinzelt auch Zelluntergang.

6. Diese Lungenveränderungen waren bei 20%iger CO_2-Atmung stärker ausgebildet als bei 15%iger CO_2-Atmung.

7. Die Verabreichung von hypertoner $NaHCO_3$-Lösung hatte eine schlechte Entfaltung der Rattenlunge und eine Verschleimung der Luftwege zur Folge. $NaHCO_3$ konnte die Wirkung der Hyperkapnie nur bei Tieren mit 15% CO_2 in der Atemluft abschwächen; es fanden sich in den Alveolen wesentlich weniger und

nicht so dichte Eiweißgerinnsel wie bei den Versuchstieren ohne $NaHCO_3$.

8. Bei Einatmung von 20% CO_2 hatte $NaHCO_3$ nicht mehr die erwartete Wirkung.

9. Der Karboanhydrase-Hemmer "Diamox" führte in der Rattenlunge zu Hyperämie der terminalen Strombahn, ferner zu einer "Aktivierung" der Alveolarzellen und einer geringen Leukozytenvermehrung in den Luftwegen und im Stroma. Bei CO_2-Atmung waren die hyperkapnischen Lungenveränderungen wesentlich stärker ausgeprägt als ohne "Diamox"-Gabe. Die Lungenschädigung konnte noch weiter gesteigert werden, wenn Diamox und $NaHCO_3$ bei CO_2-Atmung gemeinsam verabreicht wurden.

10. Die Bildung von pulmonalen hyalinen Membranen blieb trotz CO_2-Vergiftung bei unseren Versuchstieren aus. Es wurde nach einer Erklärung gesucht, und dafür die erwiesene gute Aktivität der Plasminogenaktivatoren in der Rattenlunge als die wahrscheinlichste Ursache in Betracht gezogen.

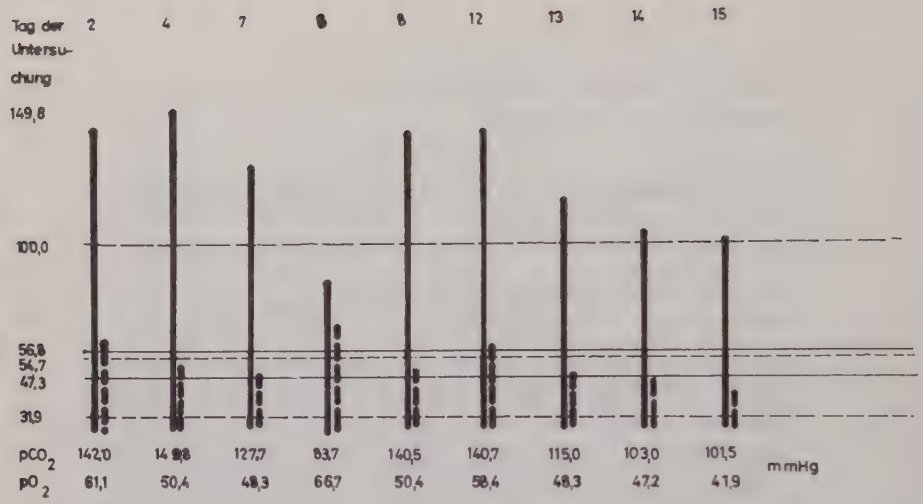


Abb. 1. Gruppe I/2.

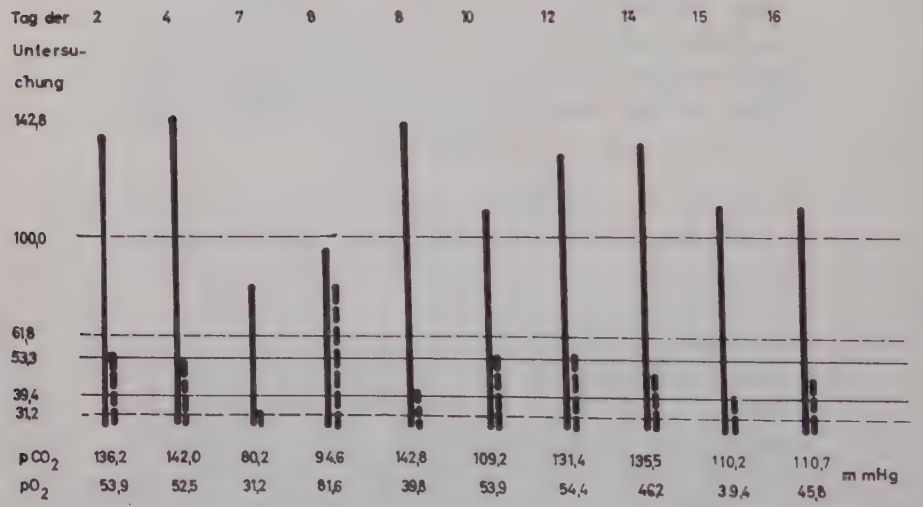


Abb. 2. Gruppe II/2.

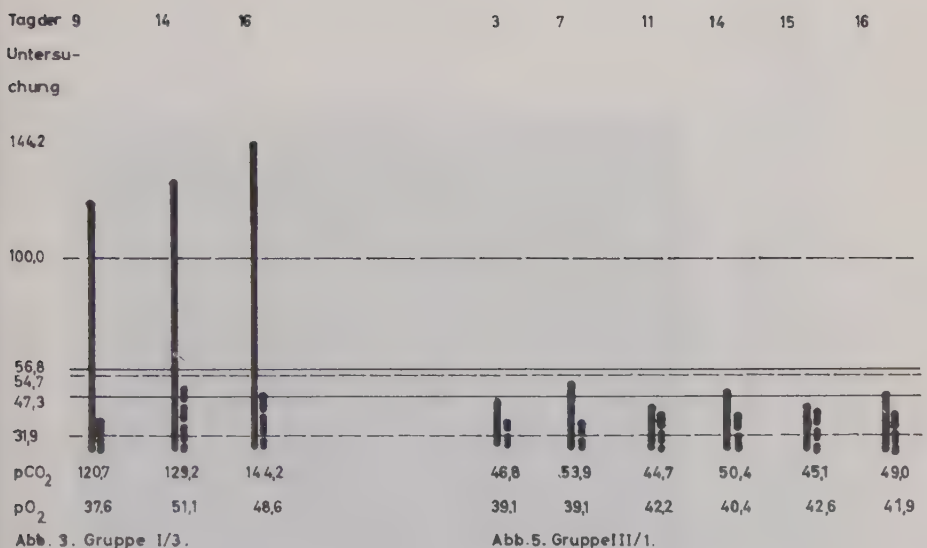


Abb. 3. Gruppe I/3.

Abb. 5. Gruppe II/1.

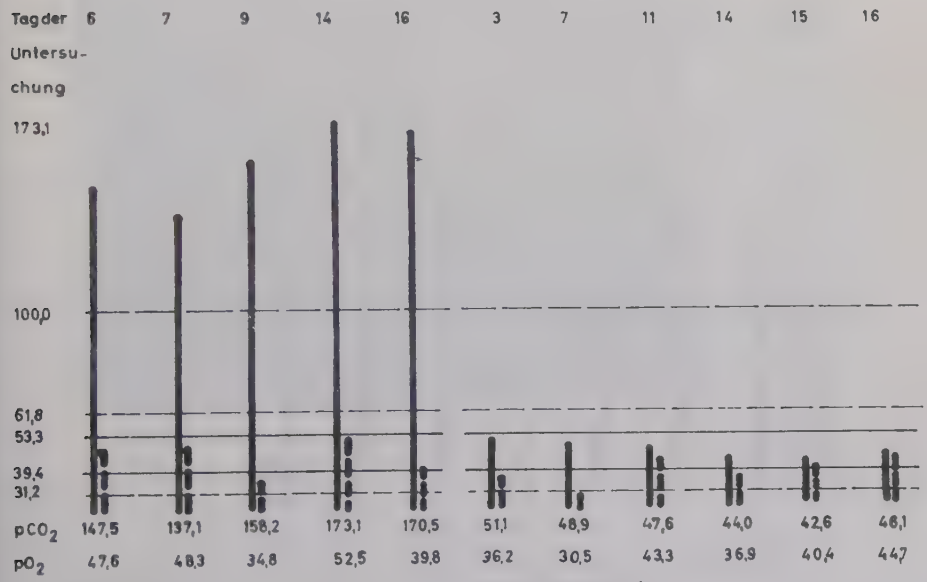


Abb. 4. Gruppe II/3.

Abb. 6. Gruppe IV/1.

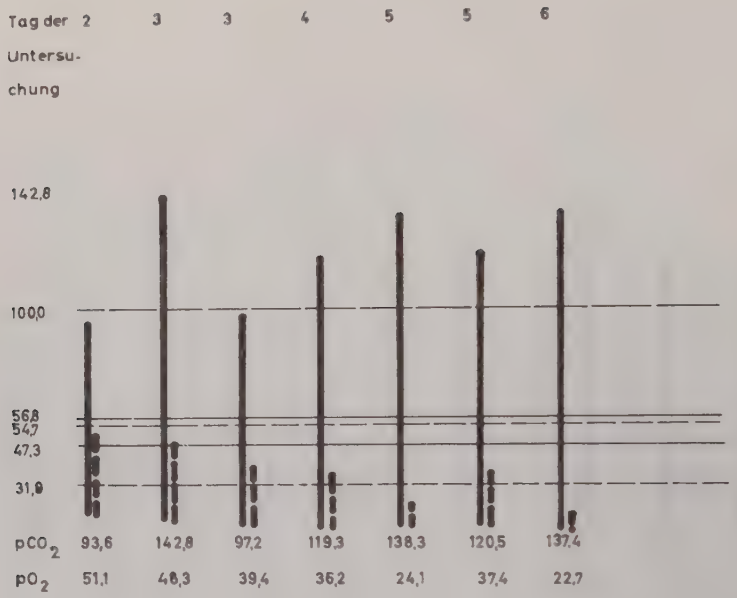


Abb. 7. Gruppe III/2.

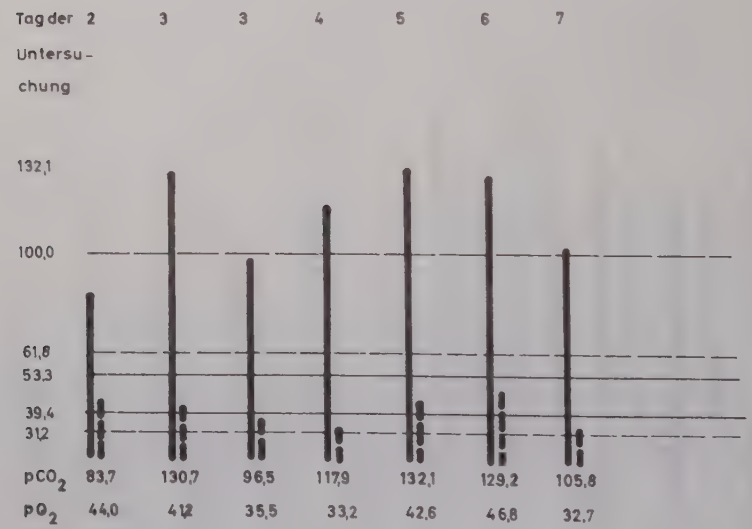


Abb. 8. Gruppe IV/2.

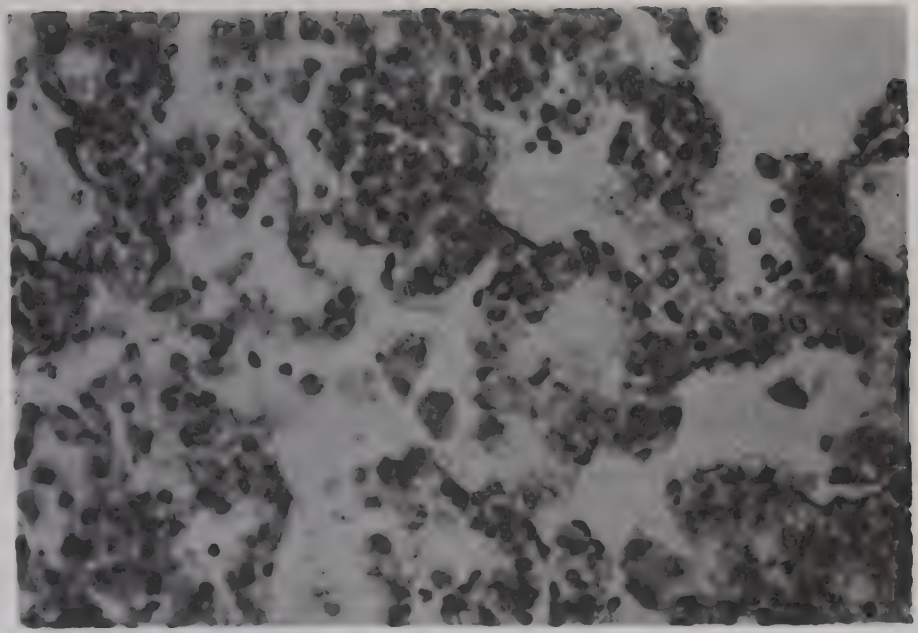


Abb.9 Tier Nr.97,Gr.III/1 (16 tägige Luftatmung u.Gabe von 25 mg Diamox/Tag;pCO_2=49,0 , pO_2=41,9 mmHg).Desquamation d.Alveolarepithelien,gekörneltes,vakuolisiertes Zytoplasma.Leukozyten in d.Alveolen.Hyperämie d.Kapillaren.Alveolar- und Kapillarmembran verbreitert.

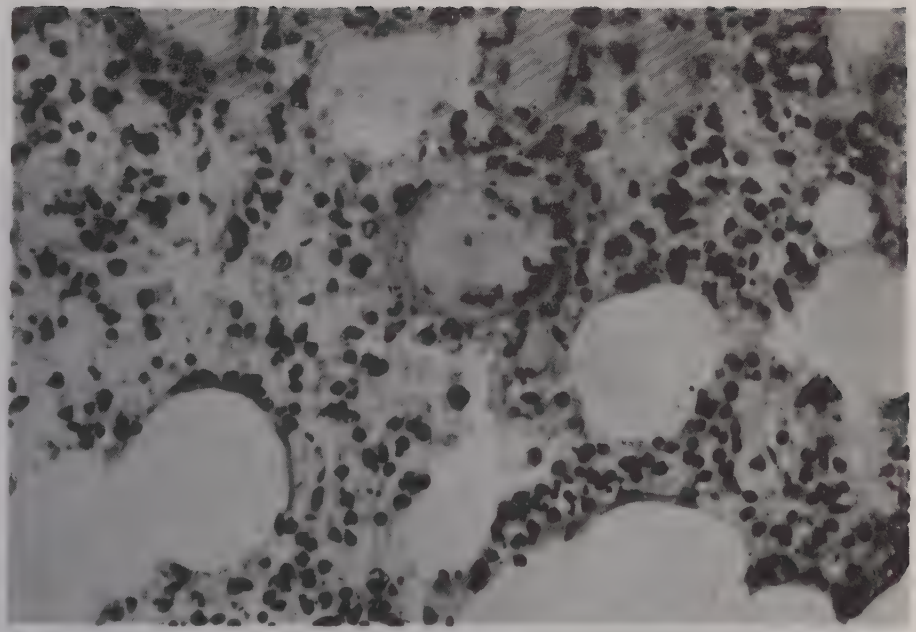


Abb.1o Tier Nr.28,Gr.III/2 (4 tägige Atmung von 15 % CO_2 und Gabe von 25 mg Diamox/Tag; pCO_2 und pO_2 nicht gemessen). Eiweissreiches Lungenödem,Desquamation und Nekrose von Alveolarzellen,Endothelschädigung und Mediaverquellung d.Pulmonalgefässe,Interstitialödem,Leukozytenvermehrung.

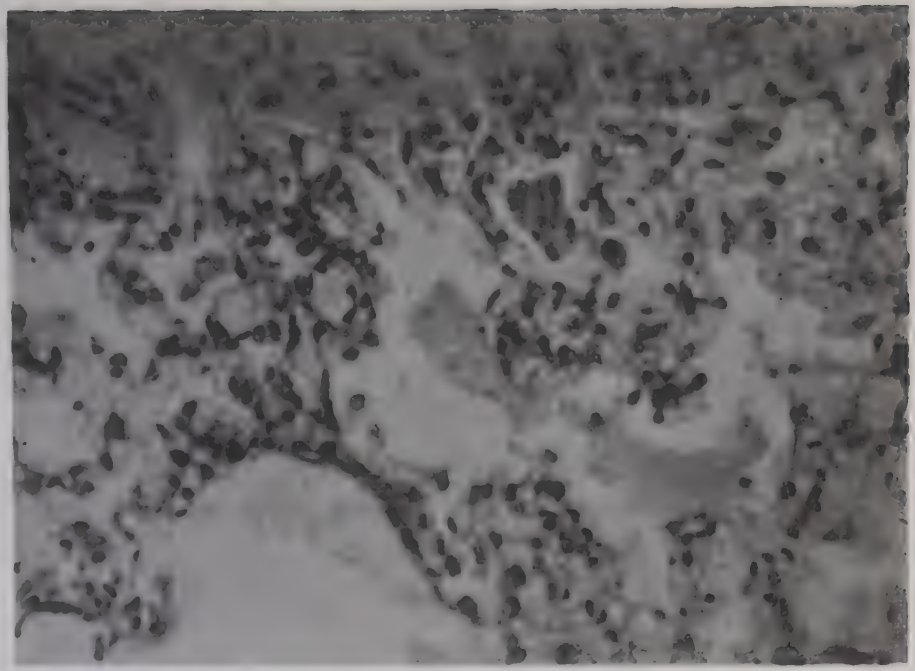


Abb.11 Tier Nr.37,Gr.IV/2 (5 tägige Atmung von 15 % CO_2 und Gabe von etwa 25 mg Diamox/Tag in 2 %iger $NaHCO_3$-Lösung; pCO_2=94,4 ,pO_2=3o,o mmHg nach Spontantod).Alveolen und Dd. alveolares enthalten desquamierte,teilweise nekrotische Epithelien,Leukozyten und nur locker zusammenhängendes Eiweissgerinnsel.

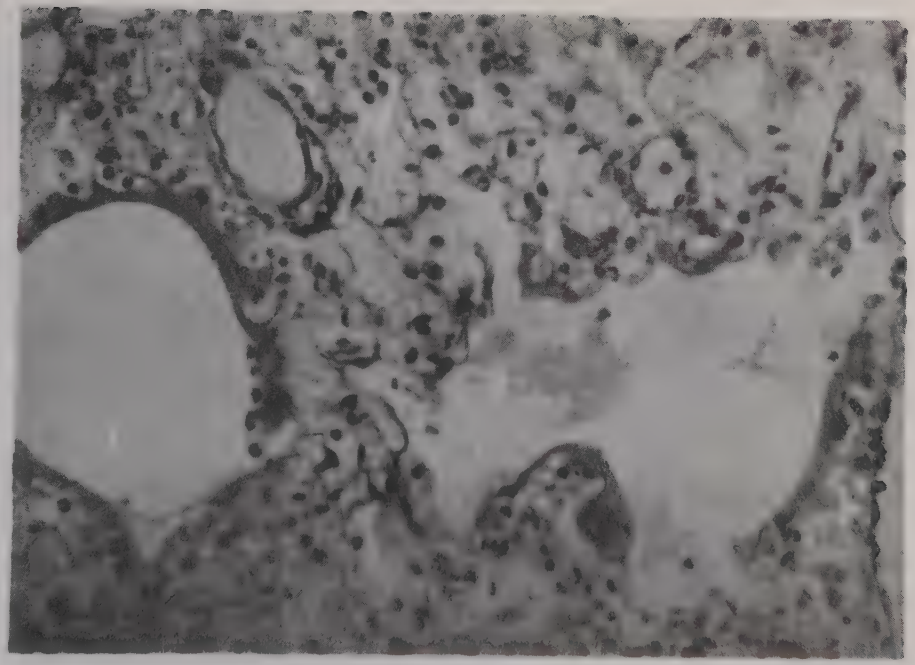


Abb.12 Tier Nr.37,Gr.IV/2 (5 tägige Atmung von 15 % CO_2 und Gabe von etwa 25 mg Diamox/Tag in 2 %iger $NaHCO_3$-Lösung; pCO_2=94,4 ,pO_2=3o,o mmHg nach Spontantod). Alveolen und Dd. alveolares enthalten desquamierte,teilweise nekrotische Epithelien,Leukozyten und Eiweissgerinnsel;teilweise hyalinisierte Alveolarmembran sowie über geblähten Alveolarepithelien gelegene membranartig verdichtete,PJS-positive Ausschwitzung.

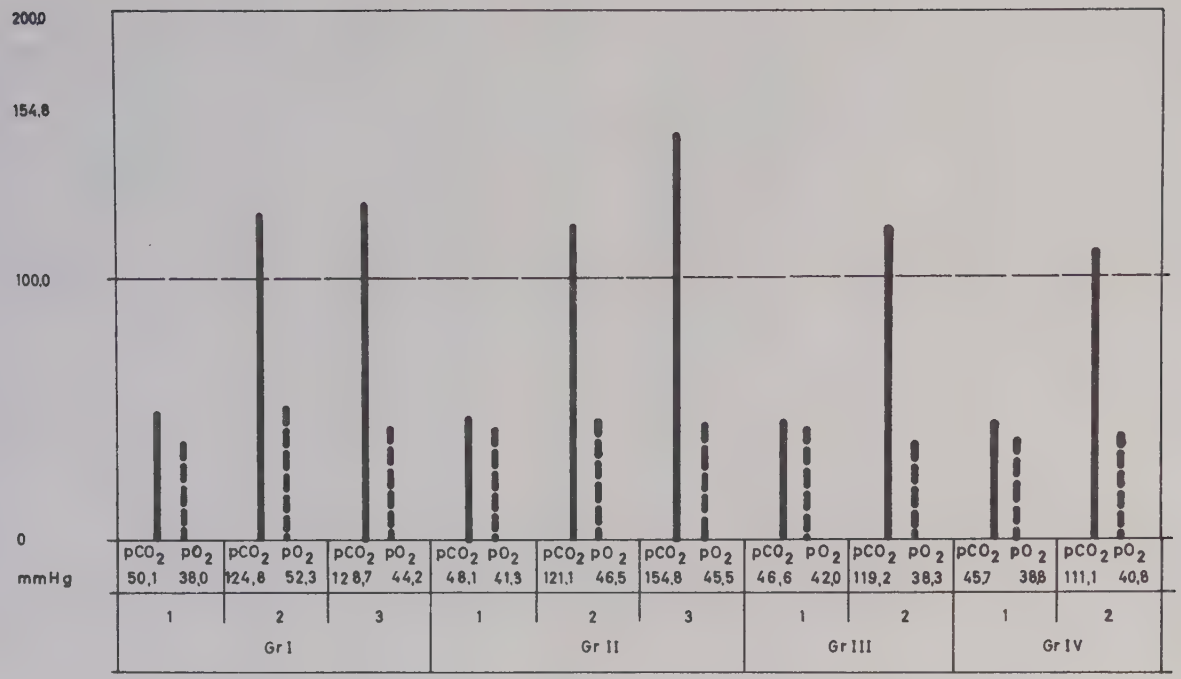


Abb.13 Gruppen-Mittelwert des pCO_2 und pO_2 im Pneumoperitoneum.

TAB. I

Lungenveränderungen bei Hyperkapnie verschiedener Stärke ohne (I) und mit (II) $NaHCO_3$ sowie mit Diamox (III, IV) im Trinkwasser sowie bei entsprechenden Kontrolltieren (K)

Versuchsgruppe und Tierzahl	I/1 (K) 12	I/2 11	I/3 5	II/1 (K) 9	II/2 11	II/3 5	III/1 (K) 4	III/2 9	IV/1 (K) 5	IV/2 10
Atelektase	-	+	+	(+)	+	+	+(+)	++	+(+)	++
Partielle Blähung	-	+	+	-	+	+	(+)	+	(+)	+
Fleckförmige Blutungen	-	+	+	-	+	+	(+)	++	+	++
Epithelnekrose und Wandverquellung der Bronchien	-	+	+	-	+	+	(-)	++	(-)	++(+)
Epithelnekrose und Wandverquellung der Bronchiolen	-	+	+(+)	-	+	+	(-)	++(+)	(-)	++(+)

Epithelnekrose und Wandverquellung der Dd.alveolares, hyalinisierter Inhalt	-	+	+(+)	-	+	+	(-)	+++	(-)	+++
Alveolarepithel-desquamation	-	++	++	-	(+)	+(+)	(+)	+++(+)	+	++++
Verdickung des Alveolargrundhäutchens	-	+(+)	+(+)	-	+(+)	+(+)	+	+++	+	+++
Endothelschädigung, Wandverquellung der Gefässe	-	+(+)	+(+)	-	+(+)	+(+)	(+)	++(+)	+	+++
Hyperämie, Stase und Wandverquellung d. Kapillaren	-	+≡	++	-	+	++	+	+++	+	+++
Entzündliches Ödem des Interstitiums	-	+	++	-	(+)	++	(+)	+++	(+)	+++
Mesenchymzelluntergang	-	++	++(+)	-	+	++(+)	+	+++(+)	+	++++
Pleuraveränderungen (Deckzellschwellung, Auflockerung der Grundmembran)	-	+	+	-	(+)	+	(-)	+≡	(+)	++

VII.

LITERATURVERZEICHNIS

AHVENEINEN, E.K.: On Asphyxial Membranes in Lungs of Newborn.
Acta paediat., Uppsala 83 (1951)

ALBRECHTSEN, O.K.: Fibrinolytic activity of human tissues.
Brit.J.Haemat. 3, 284 (1957)

AREY, J.B., DENT, J.: Causes of Fetal and Neonatal Death.
J.Pediat. 42 (Jan.1953)

ASTRUP, T.: Activation of proteolytic enzyme in blood by animal tissue.
Biochem.J. 50, 5-11 (1951)

ASTRUP, T.: Erkennung der Störungen des Säure-Basen-Stoffwechsels und ihre klinische Bedeutung.
Klin.Wschr. 35, 748 (1957)

ASTRUP, T., STERNDORFF, J.: The Plasminogenactivator in animal tissue.
Acta physiol.scand. 36, 250 (1956)

BARTER, R.A.: Pulmonary hyaline Membrane (Further Observation on epithelial origin).
Arch.Dis.Childh. 37, 314 (1962)

BENNINGHOF, A.: Ueber die funktionelle Struktur der Lungengefäße.
Z.KreislForsch. 27, 303 (1935)

BICK, H.D., MEIER-SYDOW, J., HAUCK, H.J.: Die Behandlung der respiratorischen Azidose bei fortgeschrittenem Lungenemphysem.
Med.Klin. 54, 508 (1959)

BLYSTAD, W.: The hyaline Membrane Syndrome in Premature Infants.
Arch.Dis.Childh. 31, 155 (1956)

BLYSTAD, W.: Blutgasbestimmungen bei Frühgeborenen. Untersuchungen an Frühgeborenen ohne Atemkomplikation.
Acta paediat., Uppsala 45, 13 (1956)

BLYSTAD, W.: Blutgasbestimmungen bei Frühgeborenen. Untersuchungen an Frühgeborenen mit gehäuften apnoischen Anfällen.
Acta paediat., Uppsala 45, 103 (1956)

BLYSTAD, W.: Blutgasbestimmungen bei Frühgeborenen. Untersuchung an Frühgeborenen mit frühzeitiger Neugeborenendyspnoe (Syndrom der hyalinen Membranen).
Acta paediat., Uppsala 45, 211 (1956)

BLYSTAD, W., LANDING, B.H., SMITH, Cl.A.: Pulmonary hyaline Membranes in Newborn Infants.
Pediatrics 8 (1951)

BLUM, F.: Die Rolle der Kohlensäure im Innenleben des Organismus.
Arbeiten aus dem PAUL-EHRLICH-INSTITUT, dem GEORG-SPEYER-HAUS und dem FERDINAND-BLUM-INSTITUT zu Frankfurt a.M. Heft 53.
Gustav Fischer-Vlg Stuttgart 1956

v.BREEMEN, V.L., NEUSTEIN, H.B., BRUNS, P.D.: Pulmonary hyaline Membranes studied with electronic Mikroskope.
Americ.J.Path. 23, 769 (1957)

BRETSCHNEIDER, H.J., BUECHERL, E., FRANK, A.: Einfluß der Lungenblähung auf den Sauerstoffverbrauch des Herz-Lungen-Präparates.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 254, 447 u.458 (1951-52)

BRONSTED, P.: Die Behandlung des chronischen Cor pulmonale mit Diamox.
Dtsch.med.Wschr. 81, 1900 (1956)

BRUNS, P.D., SHIELDS, L.V.: The Pathogenesis and relationship of the hyalin-like Pulmonary Membrane to prämature neonatal Mortality.
Amer.J.Obstet.Gynec. 61, 958 (1951)

BUECHERL, E.S., KLOOS, K.F., WOLFF, J.: Elektronenmikroskopische Befunde an der Hundelunge unter normalen Bedingungen und experimenteller Hyperkapnie.
Frankf.Z.Path. 72, 167 (1962)

CAMPICHE, M., JACOTTET, M., JUILLARD, Ed.: La pneumonose a membranes hyalines.
Observations au microscope electronique.
Ann.paediat.,Basel 199, 74 (1962)

DAVIS, M.E., POTTER, E.L.:
Intrauterine respiration of the human fetus.
J.A.M.A. 131, 1194 (1946)

EULER, U.S.v.: Physiologie des Lungenkreislaufes.
Verh.dtsch.Ges.KreislForsch. 17.Tgg. 8, (1951)

FARBER, S., WILSON, J.L.:
The hyaline Membrane in the Lungs.
Arch.Path. 14, 437 (1932) und 14, 450 (1932)

FLEISCH, A.:
Die Regulierung des periphren Kreislaufes.
Münch.med.Wschr. 104, 757 (1962)

FRICSAY-TELBISZ, M.: Die pulmonale Form des
Lupus erythematodes disseminatus acutus.
Schweiz.med.Wschr. 11, 269 (1956)

FRUNDER, H.: Lokale pH-Aenderungen des Gewebes unter
Einwirkung chemischer Reizmittel.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 252, 509 (1950)

GASCH, J., KRUECK, F.:
Die Diurese unter Carboanhydrase-Hemmung.
Klin.Wschr. 31, 285 (1953)

GAENSHIRT, H., SEVERIN, G., ZYLKA, W.:
Der Einfluß von Sauerstoff, Kohlensäure und
Glukose auf die Schnappatmung der Ratte.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 255, 282 (1952)

GIBIAN, H.:
Chemie und Biologie der Kohlensäureanhydrase.
Angew.Chemie 66, 249 (1954)

GIESE, W.: Ueber die Endstrombahn der Lunge.
Bad Oeynhauser Gespräche, 19-21. Oktober 1956

GIESE, W.: Die Pathologie der äußeren Atmung.
Handbuch d.allg.Path. V.Band, I.Teil, S.402
Springer-Vlg Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961

GIESEKING, K.:
Elektronenoptische Beobachtung der Stoffauf-
nahme in die Alveolenwand.
Verh.dtsch.Ges.Path. 41, 336 (1957)

GIESEKING, K.: Das experimentelle Lungenödem
im elektronenmikroskopischen Bild.
Verh.dtsch.Ges.Path. 42, 344 (1958)

GITLIN, D., CRAIG, J.M.: Nature of hyaline Mem-
branes in asphyxia of Newborn.
Pediatrics 17, 64 (1956)

GOEBEL, A.: Orthologie und Pathologie der Ausscheidung durch die Lunge.
Handb.d.allg.Path. V.Band, II.Teil, S.497
Springer-Vlg Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959

GOLLWITZER-MEYER, Kl.: Ueber das Atemvolumen bei der gleichzeitigen Einwirkung von Kohlensäure-Ueberschuß und Sauerstoffmangel.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 251, 335 (1949)

HADORN, W.: Ueber eigenartige Formen von Cor pulmonale.
Münch.med.Wschr. 45, 2149 (1962)

HAEBISCH, H.: Ueber den Gaswechsel bei Ruhe und Arbeit unter kurz- und langfristiger Kohlensäureeinwirkung.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 251, 594 (1949)

HALMAGYI, D.:
Die klinische Physiologie des kleinen Kreislaufes.
VEB Gustav Fischer-Vlg Jena 1957

HANSEMANN, v.D.: Die Lymphangitis reticularis der Lunge als selbständige Erkrankung.
Virchows Arch. 220, 311 (1915)

HAUPT, H.: Untersuchungen über die Blutungskrankheiten des Neugeborenen.
Münch.med.Wschr. 43, 2030 (1962)

HAEUSLER, G.: Zur Technik und Spezifität des histochemischen Carboanhydrase-Nachweises im Modellversuch und in Gewebsschnitten von Rattennieren.
Histochemie, Bd.I, 29-47 (1958)

HAYEK, H.v.:
Ueber die funktionelle Anatomie der Lungengefäße.
Verh.dtsch.Ges.KreislForsch. 17.Tgg. 8 (1951)

HAYEK, H.v.:
Die anatomischen Grundlagen des Lungenödems.
Wien.klin.Wschr. 65, 710 (1953)

HAYEK, H.v.: Die menschliche Lunge.
Springer-Vlg Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953

HOCHHEIM, K.: Ueber einige Befunde in den Lungen von Neugeborenen und die Beziehung derselben zur Aspiration von Fruchtwasser.
Arb.aus d.Path.Inst.Göttingen, Berlin, 421 (1903)

HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie.
G.Thieme-Vlg Stuttgart 1956

HOFFMANN-CREDNER, D., LOCKER, A., MOSER, K.:
Die Wirkung von Diamox auf die Gewebsatmung.
Z.ges.exp.Med. 126, 546 (1956)

HOFFMEISTER, W., KRUECK, F.:
Die Diurese durch Carboanhydrase-Hemmung.
Aerztl.Wschr.12, 49 und 12, 81 (1957)

JOHANAN, H., BUSS, J., CRAIG, M.: Reparative phenomen in lungs of neonates with hyaline membranes.
Pediatrics 29, 890 (1962)

JUNGHANNS, W.: Die Endstrombahn der Lunge im postmortalen Agonium.
Virchows Arch. 331, 263 (1958)

KADATZ, R.: Die Wirkung chemischer Reize auf die glatte Muskulatur und die Gefäße der isoliert durchströmten Froschlunge.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 252, 1 (1949-1950)

KAUFMANN, E., STAEMMLER, M.:
Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie.
Bd.II, 3.Teil, Vlg Walter de Gruyter u.Co.
Berlin 1960

KINZELMEIER, H., KIMBEL, K.H.:
Ueber die Karboanhydrase-Hemmung und Magenazidität beim Menschen.
Klin.Wschr. 32, 523 (1954)

KLOOS, K.F.: Pulmonale hyaline Membranen und Neugeborenenatmung.
Aerztl.Wschr. 21, 457 (1957)

KLOOS, K.F.: Pulmonale hyaline Membranen bei Neugeborenen.
Fortschr.Med.21, 551 (1957)

KLOOS, K.F.: Pulmonale hyaline Membranen.
Dtsch.med.Wschr. 2, 78 (1957)

KLOOS, K.F., LIBAL, B.:
Pulmonale hyaline Membranen bei Neugeborenen und postpartale Gerinnungsstörungen.
Klin.Wschr. 15, 798 (1962)

KLOOS, K.F., MALORNY, G., WULF, H.:
Experimentelle pulmonale hyaline Membranen.
Verh.dtsch.Ges.Path. 153, 180 (1957)

KLOOS, K.F., WULF, H.:
Pulmonale hyaline Membranen bei Neugeborenen.
Naturwissenschaften, 378 (1956)

KLOOS, K.F., WULF, H.: Pulmonale hyaline Membranen bei Neugeborenen.
Zbl.Path. 96, 41 (1957)

KLOOS, K.F., WULF, H.: Die Pathogenese der pulmonalen hyalinen Membranen bei Neugeborenen.
Dtsch.med.Wschr. 87, 869 (1962)

KNIPPING, H.W., BOLT, W., VALENTIN, H., VENRATH, H.:
Funktionelle Pathologie der Atmung.
In Handb.d.allg.Path. V.Band, I.Teil, S.325
Springer-Vlg Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959

KOBURG, E., THIELEN, H., GOEBEL, A.:
Untersuchungen zum Verteilungsmuster der pulmonalen hyalinen Membranen innerhalb der Lunge.
Arch.Kinderheilk. 167, 135 (1962)

KOCH, W., HEIM, G.:
Die Haltung und Zucht von Versuchstieren.
Enke-Vlg Stuttgart 1955

KOENN, G.: Arteriosklerose des Pulmonalsystems.
Verh.dtsch.Ges.Path. 41, 77 (1957)

LESCH, P.: Tierexperimentelle Untersuchungen über pathophysiologische und pathologisch-anatomische Veränderungen bei Hyperkapnie.
Inaug.Dissert. Berlin FU (1960)

LESCHKE, W.: Beitrag zum Gefäßamyloid der Lungen.
Verh.dtsch.Ges.Path. 41, 153 (1957)

LIEBEGOTT, G.: Ueber Organveränderungen bei langer Einwirkung von Sauerstoff mit erhöhtem Partialdruck im Tierexperiment.
Zieglers Beiträge 105, 413 (1941)

LIEBERMAN, J.: Clinical syndromes Associated with Deficient Lung Fibrinolytic Activity.
A New Concept of Hyaline Membrane Disease.
New Engl.J.Med. 260, 619 (1958)

LOCHNER, W.: Die Wirkung von Hypoxie und Hyperkapnie auf den Strömungswiderstand im Lungenkreislauf.
Bad Oeynhauser Gespräche, 15. 1956

LOCHNER, W., SCHOEDEL, W.: Blutfüllung des kleinen Kreislaufes und Herzminutenvolumen.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 252, 281 (1949-1950)

MACFARLANE, R.G., PILLING, J.:
Observations on fibrinolysis, plasminogen, plasmin and antiplasmin content of human blood.
Lancet 2, 562 (1946)

MALORNY, G.: Das Verhalten der Elektrolyte im Blut und Gewebe bei erhöhten Kohlensäurespannungen der Atemluft.
Arch.exp.Path.Pharmakol. 205, 684 (1948)

MALORNY, G.: Zur Frage des Kohlensäure-Zusatzes bei künstlicher Beatmung.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 62, 581 (1956)

MARX, H.H.:
Die Behandlung des chronischen Cor pulmonale.
Dtsch.med.Wschr. 83, 1269 (1958)

MEESSEN, H.: Organveränderungen nach experimenteller Kohlensäurevergiftung.
Schweiz.med.Wschr. 77, 1135 (1947)

MEESSEN,H.: Experimentelle Histopathologie.
Georg Thieme-Vlg Stuttgart 1952

MERKEL, H.: Zur Histologie der Lungengefässe.
Zieglers Beiträge 105, 176 (1941)

MEVES, H.: Die Wirkung der Wasserstoffionen und Kohlensäure auf Gefäße und Muskulatur der Froschlunge.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 257, 259 (1953)

MOELL, H.: Die Veränderungen der Kapillarmembranen der Lunge bei Herzfehlern und ihre Bedeutung für die Pneumonose.
Zieglers Beiträge 105, 366 (1941)

MØLLER, K.O.: Pharmakologie.
Benno Schwabe-Vlg Stuttgart-Basel. S.517. 1958

MUELLER, K.J.: Histologische Nierenveränderungen bei Ratten infolge subakuter experimenteller Hyperkapnie.
Inaug.Dissert. Berlin FU (1962)

NISELL, O.: In: Anoxia of the Newborn Infant.
Ciba-Symposium Oxford p.135 (1953)

NISELL, O.: The action of oxyd and carbondioxyde on the bronchus and vessels of the isolated perfused Lungs.
Acta physiol.scand. 21, 73 (1955)

NOWACKI, P.: Inaug.Dissert. Berlin FU.Im Druck.

PENROD, K.E.: in J.appl.Physiol. 9, 187 (1956)

PICHOTKA, J.: Ueber die histologischen Veränderungen der Lunge nach Atmung von hochkonzentriertem Sauerstoff im Experiment.
Zieglers Beiträge 105, 381 (1941)

PICHOTKA, J., HOFLER, W., REISSNER, J.:
Untersuchungen über die H_2O-Bindung in organischen Systemen.
Arch.exp.Path.Pharmak. 222, 450 (1954)

PICHOTKA, J., KUEHN, H.A.: Experimentelle und morphologische Untersuchungen zur Sauerstoff-Vergiftung.
Arch.exp.Path.Pharmak. 204, 337 (1947)

POLICARD, A., COLLET, A., MARTIN, J.C.:
La surface d'échange air-sang dans le poumon des oiseaux. Etude au microscope electronique.
Z.Zellforsch. 57, 37 (1962)

POLICARD, A., COLLET, A., PREGERMAIN, S.:
Constitution inframicroscopique et conditions de formation de certaines struktures lamellaires concentriques dans des cellules pulmonaires en voie dégénérescence experimentale.
C.R.Acad.Sci. (Paris) 247, 981 (1958)

POTTER, E.L.: Pathology of the Fetus and the Newborn.
The Year Book Publishers.Inc.Chicago (1957)

REINHARDT, F.: Gaswechseluntersuchungen unter Carboanhydrase-Hemmung.
Wien.klin.Wschr. 68, 5 (1956)

REUTTER, F.: Ueber hyaline Membranen und Atelektasen der Neugeborenenlunge.
Arch.Gynäk. 137, 6 (1954)

RIX, E., ERHARDT, L.: Die Beeinflussung der Gewebsthrombokinase durch verschiedene Gase (O_2,N,CO und CO_2) und ihr Wirkungsmechanismus.
Virchows Arch. 304, 420 (1939)

ROSSIER, P.H.: In Verh.dtsch.Ges.KreislForsch.17.Tgg.8 (1951)

ROSSIER, P.H., BUEHLMANN, A., WIESINGER, K.:
Physiologie und Pathophysiologie der Atmung.
Springer-Vlg Göttingen-Berlin-Heidelberg 1958

SCHAEFER, K.E.: Atmung und Säure-Basen-Gleichgewicht bei langdauerndem Aufenthalt in 3%iger Kohlensäure.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 251, 689 (1949)

SCHAEFER, K.E.: Die Beeinflussung der Psyche und der Erregungsabläufe im peripheren Nervensystem unter langdauernder Einwirkung von 3%iger Kohlensäure. Pflügers Arch.ges.Physiol. 251, 716 (1949)

SCHAEFER, K.E.: Der Einfluß eines langdauernden Aufenthaltes in 3%iger Kohlensäure auf die Hirnaktionsströme. Pflügers Arch.ges.Physiol. 251, 726 (1949)

SCHAEFER, K.E., STORR, H., SCHEER, K.: Ueber langdauernde Einwirkung hoher Kohlensäure-Konzentrationen auf Meerschweinchen. Pflügers Arch.ges.Physiol. 251, 741 (1949)

SCHMIDT, G.W.: Ueber die Diamox-Behandlung. Auf der Sitz.d.Mediz.Ges.Giessen am 26.Jan.1955, in Münch.med.Wschr. 97, 682 (1955)

SCHMIDT, H.: Die essentielle Hypertonie des Lungenkreislaufes und deren Beziehungen zur sogenannten primären Pulmonalsklerose. Arch.KreislForsch. 19, 91 (1953)

SCHULZ, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Lunge des Siebenschläfers im Winterschlaf und der embryonalen Rattenlunge. Verh.dtsch.Ges.Path. 41, 342 (1957)

SCHULZ, H.: Die submikroskopische Anatomie und Pathologie der Lunge. Springer-Vlg Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959

SCHWAB, M.: Zur Behandlung des Lungenemphysems mit chronischer respiratorischer Azidose. Klin.Wschr. 35, 157 (1957)

SEELKOPF, K., WERZ, v.R.: Ueber die Rolle der Kohlensäure bei Sauerstoffvergiftung. Arch.exp.Path.Pharmak. 205, 351 (1947)

SNYDER, F.F.: Fetal respiration during the second stage of Labor in Rabbits and the origin of Pulmonary hyaline Membrane. Amer.J.Obstet.Gynec. 75, 6 (1958)

STEINHARTER, R.: Die Bildung von pulmonalen hyalinen Membranen in pneumonischen Lungen. Zieglers Beiträge 99, 148 (1937)

TESSERAUX, H.: Zur Histopathologie der Lungenalveole. Frankf.Z.Path. 60, 188 (1949)

WADE-EVANS, T.: The formation of pulmonary hyaline membranes in the newborn baby.
Arch.Dis.Childh. 37, 470 (1962)

WEBER, H.: Durch Carboanhydrase-Hemmstoff hervorgerufene hyperchlorämische Azidose.
Münch.med.Wschr. 97, 682 (1955)

WEBER, H.W.: Ueber Pneumonien mit hyaliner bandförmiger Auskleidung der Lungenalveolen.
Frankf.Z.Path. 64, 357 (1953)

WOLF, N.: Die färberische Darstellung ausgetretener Plasmaalbumine mittels "Evans blue" im Tierversuch.
Zbl.Path. 85, 27 (1949)

WULF, H.: Blutgaswerte und Neugeborenenatmung.
Klin.Wschr. 5, 234 (1958)

WUTH, O.: Ueber die Wirkung experimenteller Alkalose auf den Gaswechsel beim Menschen.
Klin.Wschr. 8, 969 (1929)

ZETTERSTROEM, R., BERGLUND, G.: Systemic Lupus erythematodus in Childhood. A clinical Study.
Acta paediat., Uppsala 45, 2 (1956)

ZINCK, K.H.: Organveränderungen bei Kohlensäureeinwirkung verschiedener Konzentrationen und Dauer auf das Meerschweinchen.
Verh.dtsch.Ges.Path. 33, 89 (1949)

Die Durchführung der Versuche zu dieser Arbeit wurde durch die finanzielle Hilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft in dankenswerter Weise unterstützt.

Herrn Professor Dr.med.K.KLOOS bin ich für die Ueberlassung des Dissertationsthemas und für die verständnisvolle Hilfe bei der Auswertung der Versuchsergebnisse zu herzlichem Dank verpflichtet. Herrn Professor Dr.med.E.S.BUECHERL danke ich dafür, daß er die Durchführung der Versuche ermöglichte.

Gleichzeitig möchte ich meinen besonderen Dank für die gewissenhaft durchgeführten Versuche und gasanalytischen Befunde an Frl.V.M.ROSELL sowie an die Herren K.J.MUELLER und R.BOYER aussprechen.

L e b e n s l a u f

Als zweiter Sohn des Architekten Paul C z o c z e k und seiner Ehefrau Irma Czoczek,geb.Prokopetz bin ich am 21.Juni 1936 in der Kreisstadt N o v i S a d (Jugoslavien) geboren.Hier besuchte ich die Volksschulklassen.

Im Winter 1944 verließ unsere Familie im Zuge der Evakuierung die Heimatstadt um über Schlesien nach Österreich zu gelangen.

Nach dem Krieg lernte ich am Gymnasium in Ungarisch-Altenburg sowie in Ödenburg (Sopron) ,wo ich die Reifeprüfung bestand.1954-1956 studierte ich an der medizinischen Fakultät der Universität P é c s (Ungarn).Die klinischen Semester belegte ich an der medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.1961 schloss ich das Staatsexamen mit der Allgemeinnote "gut" ab.

Bis auf ein 1/2 Jahr habe ich die gesamte Medizinalassistentenzeit in den verschiedenen Krankenanstalten Berlins bzw.im Pathologischen Institut Moabit abgeleistet.

Zur Zeit bin ich auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Bethanien (Zentral-Diakonissen-Krankenhaus) beschäftigt.